T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

YOĞURTLA BİRLİKTE TÜKETİLEN BİBERİYE (*ROSMARINUS OFFICINALIS* L.) VE LİPOZOMAL BİBERİYE EKSTRESİNİN PREDİYABETLİ BİREYLERDE ETKİSİNİN LİPİDOMİK YAKLAŞIMLA İNCELENMESİ

MEŞKURE PAK

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. OZAN EMRE EYUPOĞLU

İSTANBUL – 2026

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi

Programın Seviyesi : Yüksek Lisans ( ) Doktora (X)

Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik

Tez Sahibi : Meşkure PAK

Tez Başlığı : Yoğurtla Birlikte Tüketilen Biberiye (Rosmarinus officinalis L.) ve Lipozomal Biberiye Ekstresinin Prediyabetli Bireylerde Etkisinin Lipidomik Yaklaşımla İncelenmesi

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi

Sınav Tarihi : 23.07.2026

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman	**Kurumu**	**İmza**
Doç.Dr. Ozan Emre EYUPOĞLU	İstanbul Medipol Üniversitesi	
Sınav Jüri Üyeleri		
Prof.Dr. Gülden Zehra OMURTAG	İstanbul Medipol Üniversitesi	
Dr.Öğr.Üyesi Neda SALEKİ	İstanbul Medipol Üniversitesi	
Doç.Dr. Gözde DUMLU BİLGİN	Yeditepe Üniversitesi	
Dr.Öğr.Üyesi Pelin BALTACI	İstanbul Kültür Üniversitesi	

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ……/……/ …… tarih ve ……..…../……. - …..…. sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Meşkure PAK

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasından itibaren tüm aşamalarda bana rehberlik eden, bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Ozan Emre EYUPOĞLU'na,

Kıymetli görüş ve önerileriyle bu çalışmanın gelişimine sundukları katkılar için Sayın Prof. Dr. Gülden Zehra OMURTAG, Dr. Öğr. Üyesi Neda SALEKİ, Doç. Dr. Gözde DUMLU BİLGİN, Dr. Öğr. Üyesi Pelin BALTACI ile Doç. Dr. Hande BAKIRHAN'a,

Çalışmamın klinik kısmı için fiziksel imkân oluşturan ve ekibiyle destek olan başta Sayın Prof. Dr. Mazhar Müslüm TUNA olmak üzere Uzm. Dr. Esma Merve ARDA ÖZKAN, Uzm. Dr. Neslihan KARAAĞAÇ ve Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde bu süreci kolaylaştıran ve yardımcı olan tüm sağlık çalışanlarına,

Lipozomal formülasyonların hazırlanmasını sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Meltem MACİT'e ve araştırma süresince her zaman kıymetli vaktini ayırarak istatistiksel analiz konusunda yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Mehmet KOÇAK'a teşekkür ederim.

Dostluğu ve her zaman sunduğu destek ile yanımda olan değerli arkadaşım Doç. Dr. Halime UĞUR'a, beni her durumda destekleyen, cesaret veren ve motivasyonumu artıran kıymetli mesai arkadaşlarım Öğr. Gör. Seda GÜLEÇ ve Öğr. Gör. Dr. Zeynep SELİMOĞLU AYNELİ başta olmak üzere Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'ndaki değerli çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

En büyük teşekkürü; hayatımın her döneminde yanımda olan, bu zorlu süreçte her türlü fedakârlığı gösteren, maddi ve manevi tüm imkânlarıyla beni destekleyen ve koşulsuz sevgilerini her zaman derinden hissettiren canım aileme sunuyorum.

Bu doktora tezi, TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) tarafından yürütülen 2211-A numaralı Yurt İçi Genel Doktora Burs Programı kapsamında desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU ..... **i**
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI ..... **ii**
TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ ..... **vii**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **x**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **xi**
1. ÖZET **1**
2. ABSTRACT **3**
3. GİRİŞ VE AMAÇ **5**
4. GENEL BİLGİLER **8**
4.1. Tip 2 Diyabet ve Prediyabet 8
4.1.1. Görülme Sıklığı 8
4.1.2. Tanımı 8
4.1.3. Tanı Kriterleri 9
4.1.4. Komplikasyonları 9
4.1.5. Patofizyolojisi ve Nedenleri 10
4.1.6. Prediyabette Lipidomik profil değişiklikleri 12
4.1.7. Önlenmesi ve Tedavisi 15
4.2. Bitki ve Baharatların Profilaktik ve Terapötik Etkisi 16
4.3. Fitokimyasal Ajan Olarak Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) 18
4.3.1. Antioksidan etkisi 19
4.3.2. Anti-inflamatuvar etkisi 20
4.3.3. Glisemik kontrol üzerine etkisi (Antidiyabetik etki) 21
4.3.4. Lipit metabolizması, obezite ve karaciğer fonksiyonu üzerine etkisi 23
4.3.5. Biberiyenin güvenli klinik kullanımı 24
4.4. Bitkilerde Nanoteknolojinin Kullanımı (Lipozomlar) 25
5. MATERYAL VE METOD **27**
5.1. Kullanılan Kimyasal ve Ekipmanlar 27
5.2. Bitki ve Yoğurt Temini 27
5.3. Biberiye Ekstraktlarının ve Lipozomal Biberiyenin Hazırlanması 28

5.3.1. Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) analizi 29
5.3.2. Antioksidan aktivite ölçümleri 29
5.3.3. HPLC ile toplam fenolik madde tayini 30
5.4. Araştırmanın Genel Planı 31
5.5. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi 34
5.6. Anket formları 34
5.7. Antropometrik ölçümler 34
5.8. 24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı 35
5.9. Biyokimyasal Ölçümler 35
5.10. Lipidomik Analiz 36
5.11. Verilerin İstatistiksel Analizi 37
6. BULGULAR 38
6.1. Lipozomal Formülasyon Sonuçları 38
6.2. Antioksidan Aktivite Ölçüm Sonuçları 38
6.3. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Sonuçları 39
6.4. Katılımcıların Demografik Verileri 42
6.5. Katılımcıların Genel Sağlık Durumları ve Beslenme Alışkanlıkları 43
6.6. Katılımcıların Antropometrik Ölçümleri 48
6.7. Katılımcıların 24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı Sonuçları 53
6.8. Katılımcıların Biyokimyasal Bulguları 65
6.9. Lipidomik Analiz Sonuçları 68
7. TARTIŞMA 70
7.1. Biberiye Ekstraktlarının Fenolik Profilinin Değerlendirilmesi 70
7.2. Biberiye Ekstraktlarının Antioksidan Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi 71
7.3. Katılımcıların Demografik Verilerinin ve Yaşam Tarzının Değerlendirilmesi 73
7.4. Katılımcıların Besin Alımının Değerlendirilmesi 75
7.5. Katılımcıların Antropometrik Bulguların Değerlendirilmesi 77
7.6. Katılımcıların Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi 78
7.7. Katılımcıların Lipidomik Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi 82
8. SONUÇ 86

9. KAYNAKLAR..... 89
10. EKLER 105
11. ETİK KURUL ONAYI 113
12. ÖZGEÇMİŞ 118

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

4-HNE: 4-hidroksinonenal

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABTS: 2,2-Azino-bis3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

AGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Akt: Protein Kinaz B

ALT: Alanin Aminotransferaz

AMPK: Aktive Edilmiş Protein Kinaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BAG: Bozulmuş Açlık Glikozu

BEBİS: Beslenme Bilgi Sistemi

BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

BİA: Biyoelektrik İmpedans Analizi

BKİ: Beden Kütle İndeksi

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri

Cer: Seramid

cm: Santimetre

COX: Siklooksijenaz

CUPRAC: Bakır(II) İyonu İndirgeme Antioksidan Kapasite

CRP: C-Reaktif Protein

ÇDYA: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

DAG: Diaçilgliserol

DG: Digliserit

DGAT: Diaçilgliserol açiltransferaz

DPPH: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DYA: Doymuş yağ asitleri

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

FRAP: Demir indirgeyici antioksidan güç aktivitesi

GGT: Gama-glutamil transferaz

GLUT: Glikoz Taşıyıcısı

HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin

HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

hs-CRP: Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein

HSL: Hormon duyarlı lipaz

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IKK: İnhibitör kappa B kinaz

IL-1β: İnterlökin-1 beta

IL-6: İnterlökin-6

IRS: İnsülin Reseptör Substrat

JECFA: Gıda Katkıları FAO/WHO Ortak Uzmanlar Komitesi

JNK: c-Jun N-terminal kinaz

kg: kilogram

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

m: Metre

MAPK: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1

MDA: malondialdehit

NF-κB: Nükleer faktör kappa B

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentaz

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

PC: Fosfatidilkolin

PE: Fosfatidiletanolamin

PEPCK: fosfoenilpirüvat karboksikinaz

PI: Fosfatidilinositol

PI3K: Fosfoinozitid 3-kinaz

PKC: Protein Kinaz C

PP2A: Protein Fosfataz 2A

PS: Fosfatidilserin

RNS: Reaktif nitrojen türevleri

ROS: Reaktif oksijen türleri

SM: Sfingomiyelin

STZ: Streptozotosin

SYA: Serbest yağ asitleri

T2DM: Tip 2 Diyabet

TDYA: Tekli doymamış yağ asitleri

TNF-α: Tümör nekroz faktör alfa

TÜBER: Türkiye Beslenme Rehberi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1.1. Diyabet ve prediyabet kriterleri, ADA 2026 9
Tablo 6.2.1. Ekstrelerin 4 farklı antioksidan yöntemine göre aktivitelerinin karşılaştırılması 39
Tablo 6.3.1. Lipozomal biberiye ekstresinin (1 mg/mL) HPLC fenolik piklerinin konsantrasyonları ve dedeksiyon limitleri 41
Tablo 6.3.2. Etanolik biberiye ekstresinin (1 mg/mL) HPLC fenolik piklerinin konsantrasyonları ve dedeksiyon limitleri 41
Tablo 6.3.3. Sulu biberiye ekstresinin (1 mg/mL) HPLC fenolik piklerinin konsantrasyonları ve dedeksiyon limitleri 41
Tablo 6.4.1. Katılımcıların genel demografik özellikleri 42
Tablo 6.5.1. Katılımcıların genel sağlık durumları ve beslenme alışkanlıkları..... 44
Tablo 6.5.2. Katılımcıların biberiye ve yoğurt tüketim bilgileri 46
Tablo 6.5.3. Katılımcıların yoğurt ve biberiye tüketim sıklıkları..... 47
Tablo 6.5.4. Katılımcıların su alımı, yoğurt tüketimi ve egzersiz süreleri 47
Tablo 6.6.1. Katılımcıların başlangıçtaki antropometrik ölçümleri 49
Tablo 6.6.2. Katılımcıların 0, 2. ve 4. haftadaki antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması 50
Tablo 6.6.3. Katılımcıların 0-2.hafta ve 0-4.hafta arasındaki antropometrik ölçüm farkları 52
Tablo 6.7.1. Katılımcıların 0, 2 ve 4.haftadaki enerji, makro ve mikro besin öğesi alımları 55
Tablo 6.7.2. Üç günlük besin tüketim ortalamalarının TÜBER'e göre karşılama yüzdesi..... 63
Tablo 6.8.1. Başlangıç ve 4.haftadaki değerler ile 0-4.hafta arasındaki ortalama fark değerleri..... 65
Tablo 6.9.1. Katılımcıların lipidomik profilinde tespit edilen lipit sınıfları..... 68
Tablo 6.9.2. Yoğurt ve lipozom gruplarında müdahale sonunda değişen lipit türleri69

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 5.4.1. Araştırmanın genel planı..... 33
Şekil 6.1.1. Lipozomal biberiyenin TEM görüntüsü 38
Şekil 6.3.1. Sulu, etanolik ve lipozomal biberiye ekstrelerinin (1 mg/mL) HPLC fenolik pik profil karşılaştırması 40

1. ÖZET

YOĞURTLA BİRLİKTE TÜKETİLEN BİBERİYE (*ROSMARINUS OFFICINALIS* L.) VE LİPOZOMAL BİBERİYE EKSTRESİNİN PREDİYABETLİ BİREYLERDE ETKİSİNİN LİPİDOMİK YAKLAŞIMLA İNCELENMESİ

Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) biyoaktif maddelerden zengin ve prediyabetli bireylerde potansiyel metabolik etkileri olan tıbbi bir bitkidir. Bu çalışmanın amacı yoğurtla birlikte tüketilen biberiye ve lipozomal biberiye ekstresinin prediyabet hastalarında biyokimyasal parametreler, antropometrik ölçümler ve lipidomik profil üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Çalışmaya prediyabet tanısı alan 24-75 yaş arası toplam 93 birey dahil edilmiştir. Katılımcılar randomize olarak 4 gruptan birine (kontrol, yoğurt, biberiye ve lipozom) atanmıştır. Yoğurt grubuna yarım yağlı yoğurt, biberiye grubuna yoğurt ve biberiye, lipozom grubuna yoğurt ve lipozomal biberiye verilirken, kontrol grubuna herhangi bir müdahale yapılmamıştır. Tüm katılımcılar 4 hafta boyunca takip edilerek, katılımcıların besin tüketim kayıtları ve antropometrik ölçümleri alınmış; biyokimyasal analizleri yapılmıştır. Yoğurt ve lipozom grubundan toplam 14 bireyin lipidomik profilleri değerlendirilmiştir. Ayrıca sulu ve etanollü biberiye ekstraktları ile lipozomal biberiyenin HPLC ile fenolik maddeleri tespit edilerek 4 farklı antioksidan yöntemiyle antioksidan kapasiteleri incelenmiştir. HPLC analizinde biberiyede en fazla bulunan fenolik bileşenlerin karnosik asit, karnosol ve rosmarinik asit olduğu tespit edilmiştir. Lipozomal biberiye sulu ve etanollü biberiye ekstraktlarına göre daha güçlü antioksidan aktivite göstermiştir. Klinik bulgularda biberiye ve lipozom gruplarında AKŞ değerleri önemli ölçüde azalırken ($p<0,05$), kontrol ve yoğurt gruplarındaki düşüşler anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). HDL-kolesterol kontrol grubunda düşmüş, biberiye grubunda yükselmiştir ($p<0,05$). Lipozom grubunda ALT ve kreatinin değerleri azalmıştır ($p<0,05$). Ayrıca lipozom grubunun lipidomik profilinde 5 lipit türünde anlamlı değişim görülmüş, yoğurt grubunda ise yalnızca bir lipit türünde değişim tespit edilmiştir. Sonuç olarak, yoğurtla birlikte tüketilen biberiye ve lipozomal biberiye prediyabetlilerde metabolik profilin iyileştirilmesine katkıda bulunabileceği değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biberiye, Prediyabet, Lipidomik, Lipozom, Antioksidan

Bu doktora tezi Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından desteklenmiştir (Proje No: 22671).

2. ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF ROSEMARY (*ROSMARINUS OFFICINALIS* L.) AND LIPOSOMAL ROSEMARY EXTRACT CONSUMED WITH YOGURT IN INDIVIDUALS WITH PREDIABETES USING A LIPIDOMICS APPROACH

Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) is a medicinal plant rich in bioactive substances and has potential metabolic effects in individuals with prediabetes. This study aims to evaluate the effects of rosemary and liposomal rosemary extract consumed with yogurt on biochemical parameters, anthropometric measurements, and the lipidomic profile in prediabetes patients. A total of 93 individuals between the ages of 24 and 75 diagnosed with prediabetes were included in the study. Participants were randomly assigned to 1 of 4 groups (control, yogurt, rosemary, or liposome). Half-fat yogurt was given to the yogurt group, yogurt and rosemary to the rosemary group, and yogurt and liposomal rosemary to the liposome group. In contrast, no intervention was given to the control group. All participants were followed for 4 weeks, and their food consumption records and anthropometric measurements were collected; biochemical analyses were performed. The lipidomic profiles of 14 individuals from the yogurt and liposome group were evaluated. In addition, the phenolic compounds in aqueous and ethanolic rosemary extracts and liposomal rosemary were determined by HPLC, and their antioxidant capacities were evaluated using 4 different methods. In HPLC analysis, the most abundant phenolic components in rosemary were carnosic acid, carnosol, and rosmarinic acid. Liposomal rosemary showed stronger antioxidant activity than aqueous and ethanolic rosemary extracts. In the clinical findings, FBG values decreased significantly in the rosemary and liposome groups ($p<0.05$), whereas the decreases in the control and yogurt groups were not significant ($p>0.05$). HDL-cholesterol decreased in the control group and increased in the rosemary group ($p<0.05$). ALT and creatinine values decreased in the liposome group ($p<0.05$). In addition, a significant change was observed in 5 lipid species in the liposome group, whereas only one lipid species showed a change in the yogurt group. As a result, it was concluded that rosemary and liposomal rosemary consumed with yogurt may contribute to improving the metabolic profile in prediabetes.

Key Words: Rosemary, Prediabetes, Lipidomics, Liposome, Antioxidant

This doctoral thesis was supported by the Health Institutes of Türkiye (TÜSEB) (Project No: 22671).

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diyabet (T2DM) dünya genelinde sürekli yaygınlaşması ve yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Prediyabet ise açlık kan şekeri (AKŞ) seviyelerinin normalden yüksek olduğu; ancak diyabet tanısı için gereken eşik değerin altında kaldığı metabolik ara durumu ifade eder. Bozulmuş açlık glikozu (BAG), bozulmuş glikoz toleransı (BGT) veya yüksek glikolize hemoglobin (HbA1c) ile karakterize edilir (2, 3). Diyabete doğru ilerleyen ara metabolik durumu temsil etmesi nedeniyle T2DM için ciddi bir risk faktörüdür (2). Bununla birlikte dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve diğer metabolik bozuklukların görülme sıklığı prediyabetiklerde yüksektir (4).

Prediyabette glikoz ve lipit metabolizması bozuklukları birlikte seyrettiğinden prediyabet ve diyabette dislipidemi yaygın görülen bir durumdur (5). Aşırı yağlanma ve kronik inflamasyon sebebiyle insülin direncinin şiddetlenmesi sonucunda hepatik yağ asidi sentezi ve adipoz dokuda lipoliz hızla artar (6,7). Ayrıca aşırı beslenme sonucunda serbest yağ asitleri (SYA), diaçilgliserol (DAG) ve seramidler (Cer) gibi lipitler plazmada ve adipoz dışı dokularda birikmeye başlar (8). Metabolizmada gerçekleşen bu lipidomik değişiklikler insülin direnci, düşük dereceli kronik inflamasyon, oksidatif stres ve glikoz metabolizmasının bozulmasıyla yakından ilişkilidir. Tüm bu süreçler prediyabetin T2DM'ye ilerlemesine sebep olur (9). Hastalık riskinin belirlenmesinde her ne kadar klasik lipit parametrelerinden (toplam kolesterol, trigliserit (TG), HDL-kolesterol, LDL-kolesterol) yararlanılsa da diyabete bağlı olarak değişen lipit metabolizmasını tam olarak açıklayamazlar (5,10).

İnsülin direnciyle birlikte lipidomik profilde bazı belirgin farklılıkların olması ve farklı lipit türlerinin inflamatuar yolları etkilediği göz önüne alındığında, prediyabette lipidomik profilin değerlendirilmesi önemli hale gelmektedir (11,12). Lipidomik ile lipit profilindeki değişikliklerin tespiti, hem yüksek riskli hastaların daha erken belirlenmesi hem de hastalığın patofizyolojisi hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. Ayrıca beslenme müdahalelerinin etkinliğinin izlenmesini sağlayarak önleyici ve tedavi edici stratejilerin geliştirilmesine aracılık edebilir (13). Bu nedenle, lipidomik bozuklukların erken teşhisi ve kontrol altına alınması, T2DM ve kardiyovasküler hastalığa ilerleme riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Prediyabetin

ilerlemesinde lipidomik bozuklukların merkezi rolü göz önüne alındığında, beslenme müdahaleleri ve bitkisel biyoaktif bileşikler, metabolik disfonksiyonu düzeltme ve hastalık ilerlemesini geciktirme potansiyelleri nedeniyle dikkat çekmektedir (14,15).

Fitokimyasalların diyabet ve ilişkili komplikasyonların önlenmesinde etkili bir strateji olabileceği ifade edilmektedir (16). İçerdiği biyoaktif maddeler sayesinde antioksidan, antiinflamatuvar, antidiyabetik ve hipolipidemik etkileriyle öne çıkan bitkilerden biri de biberiyedir (17). Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L. syn. *Salvia rosmarinus* Spenn.), Lamiaceae familyasına ait aromatik çok yıllık bir bitkidir (18). Biberiyenin sağlık üzerindeki etkileri karnosik asit, karnosol ve rosmarinik asit gibi fenolik bileşiklerine atfedilir (17). Çeşitli in vitro çalışmalarda karnosik asit ve rosmarinik asidin oksidatif stres, glikoz homeostazı, inflamatuvar yolaklar ve lipit metabolizmasını düzenleyici etkileri gösterilmiştir (19,20). Hayvan çalışmalarında biberiye ekstraktı/kurutulmuş yaprakları veya tozunun kan şekeri, TG ve toplam kolesterol düzeylerinde azalma ile HDL düzeylerinde artış sağladığı gösterilmiştir (20). Klinik çalışmalarda ise biberiye alımının hiperglisemi, glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyleri, insülin direnci, pankreatik β-hücre fonksiyonu, antioksidan durum ve dislipidemi üzerinde iyileştirici etkiler sağladığı gösterilmiştir (21,22).

Bununla birlikte, biberiye kaynaklı biyoaktif metabolitlerin klinik etkinliği sıklıkla düşük stabilite ve sınırlı biyoyararlanım nedeniyle kısıtlanmaktadır (23). Bu nedenle, bitki kaynaklı metabolitlerin stabilitesini, biyoyararlanımını ve terapötik etkinliğini artırmak amacıyla lipozomal formülasyonlar gibi taşıyıcı sistemler önerilmektedir (24,25). Fosfolipit çift tabakalarından oluşan lipozomlar, hem hidrofilik hem de lipofilik bileşikleri kapsülleyebilmekte ve bu bileşikleri bozulmaya karşı koruyarak biyolojik aktivitelerini artırabilmektedir (26). Lipozomal biberiye üzerine yapılan çalışmalar ağırlıklı olarak enkapsülasyon verimliliği, fizikokimyasal stabilite, antioksidan özelliklerin korunması ve antimikrobiyal etkiler gibi biyolojik aktiviteler üzerine odaklanmıştır (23,24,27,28). Lipozomal biberiye ile ilgili çalışmaların çoğu fizikokimyasal ve in vitro biyolojik değerlendirmelerle sınırlı kalmış olup, klinik etkileri yeterince araştırılmamıştır. Biyoaktif metabolitlerin biyoyararlanımını artıran lipozomal taşıyıcı sistemlerin, diyabette önemli bir role sahip

olan lipit metabolizması da dahil olmak üzere çeşitli metabolik süreçleri etkileyebileceği düşünülmektedir (10,29,30).

Literatürde biberiyenin antioksidan kapasitesi, fenolik metabolit içeriği ve metabolik sağlık üzerindeki etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, prediyabetli bireylerde biberiye ve özellikle lipozomal biberiye tüketiminin kan bulguları, lipidomik profil ve antropometrik ölçümler üzerindeki etkilerini değerlendiren klinik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla biberiyenin kimyasal karakterizasyonu, antioksidan kapasitesi ve klinik etkilerini lipidomik sonuçlarla birlikte bütüncül bir yaklaşımla değerlendiren çalışmalar mevcut değildir. Bu nedenle biberiyenin prediyabet yönetimindeki potansiyel rolünün ve metabolik etkilerinin daha kapsamlı biçimde araştırılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, yoğurtla birlikte tüketilen biberiye ve lipozomal biberiyenin prediyabetli bireylerde antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler ve lipidomik profil üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tip 2 Diyabet ve Prediyabet

4.1.1. Görülme Sıklığı

Diyabet (Diabetes mellitus, DM) günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir ve ölüm nedenlerinin başında gelen hastalıklardan biridir (1,3). Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) 2024 yılında dünya genelinde yaklaşık 588 milyon insanın diyabet olduğunu raporlamıştır. Bu sayının 2050 yılına kadar 825 milyona ulaşması öngörülmektedir (3). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 2023 verilerine göre ABD'de 18 yaşın üstündeki bireylerde 40,1 milyon kişinin diyabet olduğunu ve bunun toplumun %12'sini oluşturduğunu bildirmiştir. Aynı yaş grubunda prediyabet tanısı alan 115,2 milyon insan (toplumun %43,5'i) bulunmaktadır (31). Bu veriler doğrultusunda diyabet günümüzde hastalık yükü açısından 8.sırada yer almakta ve 2050 yılında 2.sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir (2,3).

IDF raporuna göre Türkiye, Avrupa'da diyabetin en fazla görüldüğü ülkedir. Buna göre 20-79 yaş arası kişilerde 9,6 milyon diyabetli olduğu bilinmekte ve bu sayının 2050 yılında 14,1 milyona çıkacağı beklenmektedir (3).

4.1.2. Tanımı

Diyabet, vücutta yeterli insülin üretilememesi ya da üretilen insülinin etkili kullanılamaması sonucu kan şekerinin yükselmesiyle (hiperglisemi) karakterize kronik bir hastalıktır. Bu durum hem glikozun enerji olarak kullanılamamasına hem de artmış glikoneojenez ve glikojenoliz nedeniyle kandaki glikoz seviyesinde devamlı yükselmelere neden olur. Dünyadaki tüm diyabet vakalarının %90-95'ini T2DM oluşturur. Önlenebilir veya geciktirilebilir bir hastalık olan Tip 2 diyabette hücrelerin insüline yanıt vermemesi sonucu hiperglisemi oluşur ve bu durum insülin direnci olarak tanımlanır. İnsülin direncinin başlamasıyla hormonun etkisi azalır ve talebi karşılamak için pankreas β-hücrelerinde daha fazla insülin üretilir; ancak bu durum zamanla yetersiz insülin üretimiyle sonuçlanabilir (2,3).

Prediyabet ise bozulmuş glikoz toleransı (BGT- Impaired Glucose Tolerance, IGT) ve/veya bozulmuş açlık glikozu (BAG- Impaired Fasting Glucose, IFG) olarak tanımlanır (3). Henüz diyabet tanısı almamış, ancak karbonhidrat metabolizması anormal olan kişiler için kullanılır (2,4). T2DM ve diyabetle ilişkili komplikasyonların ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörüdür (3).

4.1.3. Tanı Kriterleri

Diyabet AKŞ, HbA1c veya 75 gram oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saatteki plazma glikozu düzeylerine bakılarak teşhis edilebilir. Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA) (2) tarafından T2DM ve prediyabet tanı kriterleri belirlenmiştir. Buna göre prediyabet tanısı için AKŞ değerinin 100-125 mg/dL arasında olması (BAG), HbA1c değerinin %5,7-6,4 arasında olması veya OGTT sonrası kan şekerinin 140-199 mg/dL arasında olması durumunda (BGT) prediyabet tanısı konur (15) (Tablo 3.1.1).

Tablo 4.1.1. Diyabet ve prediyabet kriterleri, ADA 2026

	Prediyabet	**Diyabet**
AKŞ (mg/dL)	100-125 (BAG)	≥126
HbA1c (%)	5,7–6,4	≥6,5
75 g- OGTT sonrası 2. saat plazma glikozu	140-199 (BGT)	≥200

4.1.4. Komplikasyonları

Prediyabet, diyabetin başlaması ve KVH için önemli risk faktörüdür (2). Bununla birlikte tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalite riskini artırdığı; kardiyak olaylar, inme, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon gibi vasküler ve miyokardiyal komplikasyonların gelişme riskini artırdığı ifade edilmektedir (4). Başta KVH olmak üzere, böbrek yetmezliği ve yeni körlük vakalarının en önemli nedeni olan diyabet, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, non-alkolik steatohepatit, nöropati ve retinopati riskini artırmaktadır (15). Bu makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar diyabet vakalarında oldukça yaygındır (32).

Ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan kalp hastalıkları T2DM'li bireylerdeki en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1). Tip 2 diyabetli birinin

T2DM olmayan birine göre KVH yakalanma riskinin 2 kat fazla olduğu belirtilmektedir (32). KVH için risk faktörleri olan dislipidemi ve hipertansiyon diyabetlilerde genellikle görülür. Bu risk faktörlerinin kontrol altına alınması KVH gelişimini önlemek veya yavaşlatmak için önemlidir (33).

4.1.5. Patofizyolojisi ve Nedenleri

T2DM insülin direnci ve β-hücre yetersizliğinin birlikte görüldüğü bir hastalıktır. İnsülin direnci öncelikle hedef dokularda (kas, karaciğer ve adipoz doku) ortaya çıkar. Bunun sonucunda kan glikozu yükselir. Kan glikozu regülasyonunu sağlamak için insülin sekresyonunda telafi edici bir artış olur. Böylece kan şekeri normal ya da prediyabetik aralıkta kalır. Aynı zamanda pankreas β-hücrelerinde gelişen fonksiyon bozukluğu nedeniyle insülin salınımı da azalır. Tüm bu süreçler sonucunda hiperglisemi oluşur ve diyabet tanısı konur (32,34).

Tip 2 diyabet görülme riski yaş, şişmanlık (genellikle ≥BKİ 25 kg/m2) ve yetersiz fiziksel aktivite ile artmaktadır. Buna ilave olarak gestasyonel diyabet geçmişi, polikistik over sendromu, hipertansiyon, dislipidemi, genetik yatkınlığı ve birinci derece akrabalarında diyabet olan bireylerde daha yaygın görülür (2). Bununla birlikte her ne kadar genetik yatkınlık bir etken olsa da sağlıksız beslenme ve hareketsiz yaşam diyabetin küresel bir hastalık olmasındaki önemli sebeplerdir. Bu nedenle sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz yapma, sağlıklı vücut ağırlığını koruma, sigara kullanmama ve alkol tüketimini sınırlama gibi düzenlemelerle diyabet önlenebilir veya geciktirilebilir (32,33).

4.1.5.1. Hafif Şişmanlık ve Şişmanlık

Şişmanlık (genellikle ≥BKİ 25 kg/m^2) ve T2DM görülme sıklığı birlikte artış gösterir. Aşırı yağlanma T2DM için en önemli risk faktörüdür. İnsülin direnci başta olmak üzere birçok metabolik bozukluğa neden olur (32).

Hemşirelerin Sağlık Çalışması (Nurses' Health Survey) araştırmasında T2DM gelişiminin en çok BKİ değeri ile ilişkili olduğu ve yeni vakaların %61'inin hafif şişmanlardan oluştuğu bildirilmiştir (35). Abdominal obezite göstergesi olan bel çevresi ve bel-kalça oranının yüksek olması da T2DM gelişimini tetikler (32). Ayrıca yağ dokusu enerji deposu olmasının yanında endokrin bezi gibi işlev görerek

adipokinler olarak isimlendirilen hormon ve sitokinler gibi çeşitli maddelerin salgılanmasında görevlidir (36). Adipoz dokudan tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi inflamatuvar sitokinler salgılanır. MCP-1 makrofajları yağ dokusuna toplar. Makrofajlar proinflamatuvar durumu başlatır ve preadiposit farklılaşmasına sebep olur. Böylece makrofajlar adipositlerde glikoz taşıyıcı 4 (GLUT 4) ekspresyonunu inhibe ederek insülin direnci geliştirir (6).

4.1.5.2. İnflamasyon

İnflamasyon diyabetin başlamasında ve ilerlemesinde kritik rol oynar. Aşırı beslenme nedeniyle yağ hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi sonucu hipoksi gerçekleşir. Bu durum nekroz, makrofaj infiltrasyonu ve inflamatuvar sitokin üretiminin artmasına sebep olur (37).

Vücutta artan yağ dokusu adipokinler [adiponektin, leptin ve sitokinler (TNF-α, IL-6, interlökin 1β: IL-1β) üzerinden inflamatuvar süreç başlatarak insülin direncinin gelişmesinde rol oynar. Leptin insülin duyarlılığı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Yağlanma ve şişmanlıkla artan leptin düzeyleri proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve TNF- α) düzeylerinin artışına neden olur (8,36). Sitokinlerin artışı ise yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) üretilmesini teşvik ederek sistemik inflamasyonu tetikler (37).

Hücre içi stres, inflamatuvar aracılar (mediatörler) ve sitokinler nükleer faktör kappa B (NF-κB)'yi aktive eder (38). Transkripsiyon faktörü olan NF-κB immün sistem ve inflamatuvar yanıtın temel düzenleyicilerindendir. İnflamasyonu tetikleyen sitokinleri, sitokin reseptörlerini ve adhezyon moleküllerini kodlayan çeşitli genleri kontrol eder (39). NF-κB'nin aktive olması proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırır. Bu da sitokin, kemokin, adhezyon molekülleri ve çeşitli enzimlerin (COX gibi) daha fazla salınmasına yol açar (38).

Dolaşımdaki bu kemokinler ve sitokinler, hedef dokularda (kas ve karaciğer gibi) strese duyarlı hücre içi yolakları (c-Jun N-terminal kinaz: JNK, İnhibitör kappa B kinaz: IKK ve NF-κB) aktive eder. JNK'nin aktivasyonu İnsülin Reseptör Substrat-1'de (IRS-1) serin fosforilasyonuna neden olur. Bu değişiklik, IRS-1'in insülin

sinyalini hücreye iletmesini engeller. Böylece insülin sinyalizasyonunu bozarak insülin direncine yol açar (37,40).

4.1.5.3. Oksidatif stres

Çevresel (beslenme ve yaşam tarzı gibi) ve genetik faktörlere ilave olarak oksidatif stres de obezite, insülin direnci ve diyabet gibi birçok metabolik hastalığın oluşmasında rol oynar (14). Oksidatif stres durumu reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türevleri (RNS) üretimi ve yıkımındaki dengesizlik sonucunda ortaya çıkar. ROS olarak bilinen serbest radikaller normal metabolik süreçte devamlı oluşurlar. Vücutta aşırı ROS ve RNS üretimi başta protein, lipit ve nükleik asitler olmak üzere çeşitli moleküllere zarar vererek hücrelerde ve DNA'da hasara yol açarlar (14,41).

Oksidatif stres ve diyabet arasında çift yönlü bir etkileşim vardır. Hiperglisemi farklı yolaklar (polyol yolağı akışını bozması, ileri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end products, AGEs) üretimini artırması, glikozun oto-oksidasyonu, protein kinaz C (PKC) ve heksozamin yolağının aktivasyonunu artırması) üzerinde etki göstererek aşırı ROS üretimine neden olur ve oksidatif strese yol açar. Diğer taraftan oksidatif stres insülin direnci ve β-hücre disfonksiyonuna yol açarak T2DM gelişimine sebep olur (14).

Oksidatif stres NF-κB ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) gibi inflamatuvar yolakları aktive ederek IRS parçalanmasına sebep olur ve insülin sinyalizasyonu bozulur. Ayrıca oksidatif stres adipozitlerde GLUT4 translokasyonunu değiştirerek glikozun hücre içi alımını engeller; JNK yolağını aktive ederek gen ekspresyonunun bozulmasına ve β-hücre apoptozuna sebep olarak insülin üretilmesini ve salgılanmasını azaltır. Böylece oksidatif stres moleküler sinyal yolaklarını etkileyerek ve inflamatuvar yolakları aktive ederek insülin sentezi ve salınımının bozulmasına, insülinin işlev gösterememesine neden olur. Bu durum insülin direnci ve T2DM gelişmesine yol açar (14).

4.1.6. Prediyabette Lipidomik profil değişiklikleri

Prediyabet özellikle kardiyovasküler mortalite ve miyokardiyal komplikasyonlar riskinde artışla ilişkilidir (4). Dislipidemi ve lipoprotein

metabolizması anormallikleri diyabetlilerde sık görülür (5). Bu durum, prediyabet ve plazma lipidomu arasında çift yönlü bir etkileşim olmasından kaynaklanır. Prediyabet lipit profilinde değişikliklere neden olurken, lipit profil değişiklikleri insülin direncini şiddetlendirebilir. Kronik inflamasyon bu döngüde rol oynayan ve insülin direncini doğrudan tetikleyen temel bir etmendir (6).

İnsülin direnciyle ortaya çıkan disglisemi ve onu takip eden hiperinsülinemi durumunda hepatik yağ asidi sentezi devam ederken yağ dokusunda lipoliz hızla artmaktadır. Bunun sonucunda yağ asitleri üretiminde sürekli bir artış olur; dolaşımdaki ve diğer dokulardaki lipit seviyesi artar (7). Diğer taraftan, aşırı beslenme sonucu adipoz dokunun kapasitesini aşması durumunda fazla lipitler ve toksik lipit metabolitleri (SYA, DAG ve Cer) adipoz dışı dokularda birikerek (ektopik lipit birikimi) lipit kaynaklı toksisiteye (lipotoksisite) yol açar. Kas hücresinde lipit kaynaklı insülin direncinde insülin sinyalizasyonu ve GLUT 4 translokasyonu bozularak insülin direnci oluşur (8).

Plazmadaki yağ asidi konsantrasyonunun yükselmesi, hücre içi DAG seviyelerinde artışa yol açarak, sırasıyla iskelet kaslarında ve karaciğerde PKC aktivasyonuna neden olabilir. PKC aktivasyonu IRS1 ve IRS2 sinyal bozukluğuna, fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K) inaktivasyonuna ve sonunda insülin direncine yol açar (8).

Seramitler de insülin direnciyle ilişkili olarak konsantrasyonu artan bir diğer spesifik lipit metabolitidir. İnflamasyon durumunda, inflamatuvar sinyal molekülleri doymuş yağların seramitlere dönüşmesini tetikleyebilir (40). Biriken seramit protein fosfataz 2A'nın (PP2A) aktivasyonuna yol açarak insüline bağımlı aktivasyonu bozar. Ayrıca PKC aktivasyonu yoluyla PI3K/Akt sinyalizasyonunu engeller. Böylece yağ asidi oksidasyonunu inhibe ederek ve yağ asidi alımını artırarak lipit metabolizmasını bozar (8).

Kronik inflamasyon ve oksidatif stres yapısal görevleri olan lipitlere de etki eder. Hücre zarında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) serbest radikaller tarafından oksidasyona daha yatkındır. Oksidatif stres durumunda lipit peroksidasyonu sonucunda hem zarın akışkanlığı hem de zara bağlı enzim ve reseptörlerin etkinliği azalır. Böylece oksidatif stres hücre zarının yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü bozar.

Bu lipitlerin parçalanması, malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi oldukça reaktif toksik son ürünler üretir; bu ürünler hücresel hasarı daha da artırır (42).

Metabolizmada gerçekleşen bu lipidomik değişiklikler insülin direnci, düşük dereceli kronik inflamasyon, oksidatif stres ve glikoz metabolizmasının bozulmasıyla yakından ilişkilidir. Tüm bu süreçler prediyabetin T2DM'ye ilerlemesine sebep olur (9). Bu nedenle prediyabette erken teşhis ve tedavi diyabetin ve komplikasyonlarının gelişmesini önlemek açısından önemlidir. Bu kapsamda hastalık riskinin belirlenmesinde AKŞ, HbA1c ve standart klinik lipit ölçümlerinden (toplam kolesterol, TG, HDL, LDL) yararlanılmaktadır; ancak bu belirteçlerin T2DM'e bağlı olarak değişen lipit metabolizmasını tam olarak açıklayamadıkları veya risk altındaki bireylerin tespit edilmesinde yetersiz kaldıkları düşünülmektedir (5,10). Bu bağlamda bazı lipit türlerinin diyabet riskinin belirlenmesinde kullanılabileceği ifade edilmiştir. Prediyabet ve T2DM hastalarını kapsayan bir çalışmada, prediyabet ve diyabetin DAG, triaçilgliserol, kolesterol esterleri, seramit ve onun öncüsü dihidroseramit, fosfatidiletanolamin, fosfatidilgliserol ve fosfatidilinositol ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (43).

Lipidomik, hem hücresel lipitlerin yapısı, bileşim ve işlevinde diyete bağlı değişiklikleri anlamada hem de sinyal molekülleri ve metabolik yolakların ara ürünleri olan lipitlerin fonksiyonlarını belirlemede beslenme araştırmalarında etkili bir şekilde kullanılabilmektedir. Lipidomikler besin öğelerinin kısa, orta ve uzun vadeli etkilerinin izlenmesine ve beslenme önerilerinin yapılmasına yardımcı olur. Böylece hastalık, beslenme ve lipit metabolizması arasındaki etkileşimin aydınlanmasına katkı sağlar (13). İnsülin direnciyle birlikte lipidomik profilde bazı belirgin farklılıkların olması ve farklı lipit türlerinin inflamatuar yolları etkilediği göz önüne alındığında, prediyabette lipidomik profilin değerlendirilmesi önemli hale gelmektedir (11,12). Lipidomik kapsamındaki çalışmalar ektopik lipit birikimini azaltmayı amaçlayan tedavi stratejilerinin insülin direncini ve ilişkili kardiyometabolik bozuklukların tedavisi için etkili bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir (8). Uzun süredir diyabet ve obezite araştırmaları için kullanılan lipidomik, prediyabette lipit profilindeki değişikliklerin tespiti, hem yüksek riskli hastaların daha erken belirlenmesi hem de hastalığın patofizyolojisi hakkında bilgi vermesi açısından önemli görülmektedir. Aynı zamanda terapötik yanıtların izlenmesini sağlayarak, önleyici veya tedavi edici

stratejilerin geliştirilmesine aracılık edebilir (13). Böylece lipidomik ile hem hastalığın değerlendirilmesi hem de önleyici tedbirlerin planlanması mümkün olabilir (10). Yapılan bir çalışma obez farelerde yağsız yoğurt tüketiminin gliserolipit, gliserofosfolipit, sfingomiyelin metabolizmasını ve inflamatuvar yolakları iyileştirerek insülin duyarlılığını ve karaciğer fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir (44).

Prediyabette antioksidan savunmanın baskılanması, oksidatif stresin artması T2DM ve dislipidemi gibi komplikasyonlarının gelişmesine ve ilerlemesine sebep olacağından; tedavisinde veya önlenmesinde geleneksel farmakoterapinin yanı sıra yaşam tarzı müdahalelerinin ve antioksidan desteğinin dahil edilmesi önem kazanmaktadır (14).

4.1.7. Önlenmesi ve Tedavisi

Prediyabetin yönetilmesinin birincil amacı diyabetin ortaya çıkmasını geciktirmek veya önlemektir (4). Prediyabet genellikle asemptomatik olduğundan, erken teşhis için hafif şişman ve şişman (BKİ≥25 kg/m² ve BKİ≥30 kg/m²) yetişkinlere 35 yaşından itibaren prediyabet ve T2DM taraması önerilmektedir (15).

Diyabet yaşam tarzından en fazla etkilenen hastalıklardan biridir (34). Yaşam tarzı müdahalelerinin diyabet gelişme riskini 3 yıl içinde %58 oranında azaltabileceği ifade edilmektedir (45). Yapılan bir sistematik derlemede hafif şişman ve şişman olan prediyabetli bireylerde yaşam tarzı müdahalelerinin diyabet gelişimini büyük ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (46). Bu nedenle beslenme ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı müdahaleleri prediyabet ve diyabetin önlenmesinde temel yaklaşım olarak kabul edilmektedir (15,33). Ağırlık kaybını hedeflemeden dahi haftalık 150 dk fiziksel aktivite yapılması T2DM insidansını %44 oranında azaltabilir (33).

Hafif şişmanlık ve şişmanlık hem prediyabet hem T2DM için güçlü risk faktörleri olduğundan, enerji alımını azaltıp fiziksel aktiviteyi artırarak en azından %5-7 oranında ağırlık kaybı sağlanması önerilmektedir. Daha büyük fayda sağlanması için en az %7-10 oranında ağırlık kaybı uygun görülmektedir. Yüzde 7'lik ağırlık kaybı hedeflenmesinin nedeni, ulaşılabilir ve sürdürülebilir olması, diyabet riskini azaltacağı varsayımı ve diğer kardiyometabolik risk faktörlerini iyileştirebilmesidir (33). Toplam enerji alımını azaltmak aynı zamanda kan basıncı, lipitler ve inflamasyon belirteçleri

gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin de iyileşmesine yardımcı olur (33,34). Ayrıca, ağırlık kaybı insülin direncini ve visseral adipoz dokunun azalmasını sağlayarak hastalığın önlenmesinde etkili rol oynar (4).

Diyabet ve prediyabeti olan tüm yetişkinler için beslenme danışmanlığı önerilmesinin amacı, glisemik hedeflere ulaşmak, ağırlık yönetimi hedeflerini kolaylaştırmak ve hipertansiyon ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmaktır. Bu bağlamda beslenme danışmanı, bireylere doğru besin seçimleri yapmaları ve günlük öğünlerini planlamaları konusunda rehberlik eder (47).

Diyabetliler ve diyabet riski taşıyanlar için ideal makrobesin öğesi oranı olmadığından, makrobesin dağılımı kişinin beslenme alışkanlıkları, tercihleri ve metabolik hedefleri gözetilerek kişiselleştirilmelidir. Ayrıca hastanın mevcut beslenme durumu değerlendirilerek karbonhidrat alımının düzenlenmesi gerekir. Diyet lifi alımı ise genel toplum önerileri ile aynı olup posadan zengin beslenme (sebze, meyve, kuru baklagil ve tam tahıl tüketiminin artırılması) önerilir (47). Özellikle Akdeniz tipi beslenme modelinin prediyabetliler için etkili olabileceği vurgulanmaktadır (33,34). Zeytinyağı tüketimine ilave olarak özellikle bitkisel kaynakların (sebze, meyve, baklagil ve sert kabuklu yemiş) yüksek miktarda tüketiminin tavsiye edilmesi ile öne çıkan Akdeniz beslenme modelinin diyabet gelişim riskini azalttığı ifade edilmektedir (33,47). Akdeniz mutfağında sıklıkla kullanılan bazı baharatların da sağlık etkilerinden dolayı hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkili bir rol üstlendikleri belirtilmektedir. Bu baharatların başında biberiye, bazı kekik türleri, adaçayı ve sarımsak gelir (48,49). Böylece glisemik kontrolün sağlanmasında beslenme en önemli yaklaşım olmakla birlikte bitkilerde bulunan bazı fitokimyasalların da inflamasyonla ilgili çeşitli yolakları düzenleyerek diyabetteki yüksek kan şekerini düşürebileceği belirtilmektedir (14).

4.2. Bitki ve Baharatların Profilaktik ve Terapötik Etkisi

Dünya genelinde yararlı etkilerinden dolayı bitkilere olan ilgi artmaktadır (50). Bitki ve baharatlar gıdalarda lezzet amaçlı kullanımının yanı sıra sahip oldukları çeşitli fenolik bileşiklerden dolayı toplam antioksidan alımına katkıda bulunurlar. Böylece birçok bitki ve baharat antioksidan, antidiyabetik ve antiinflamatuvar özellikler göstererek ve kardiyovasküler sağlığı geliştirerek diyette destekleyici bir rol

üstlenebilir (49,51). Antioksidan özellikleri ve diğer sağlık yararlarıyla öne çıkan bu bitkilere yeşil ve siyah çay, biberiye, bazı kekik türleri, adaçayı, tarçın, zencefil, zerdeçal, sarımsak örnek verilebilir (48,49,52,53). Baharatların anti-inflamatuvar yanıtları iyileştirebileceği için mutfakta kullanılması önerilmektedir. Hafif şişman ve şişman erkeklerde yapılan çalışmada yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı öğüne eklenen 6 g baharat karışımının (biberiye, kekik, tarçın, karabiber vb.) yemekten 4 saat sonra IL-1β seviyesini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (54).

Antioksidan içeriğine ve sağlık etkilerine ilave olarak baharatların sağlıklı beslenme davranışı geliştirebildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Adölesanlar arasında yapılan bir çalışmada bitki ve baharat (biberiye, kekik türleri, fesleğen, tarçın, zerdeçal gibi) tüketiminin teşvik edildiği eğitimden sonra katılımcıların diyet kalitesinin ve sağlıklı besinlere yönelimlerinin arttığı tespit edilmiştir (55). İnsanlar lezzet açısından yağlı yiyecekler tüketme eğilimindedir. Toplumların ulusal beslenme rehberlerine uygun beslenmesi için baharat ve bitkilerden yararlanılmaktadır. Bu kapsamda yapılan bir çalışmada az yağlı yiyeceklere baharat (sarımsak tozu, soğan tozu, kekik, fesleğen, dereotu) ilave edilmesinin doymuş yağ, toplam yağ ve enerji alımının azalmasında etkili olduğu görülmüştür. Bunun da vücut ağırlığının azaltılmasında veya korunmasında etkili bir yöntem olacağı belirtilmiştir (56).

Tuz tüketiminin azaltılmasına yönelik uygulamalarda da bitki ve baharatlardan yararlanılabilmektedir. Yüksek sodyum alımı başta kalp hastalıkları ve felç olmak üzere, kan basıncının yükselmesine yol açarak morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır (57). Ayrıca fazla tuz alımı, inflamasyonu ve oksidatif stresi artırarak vasküler hasara yol açar. Bunun sonucunda kalp damar hastalıkları, ateroskleroz, felç, böbrek hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar ortaya çıkar. Yüksek sodyum, süperoksit dismutaz aktivitesini azaltarak antioksidan savunma mekanizmasını olumsuz etkiler. Böylece süperoksit seviyesinin yükselmesine neden olarak oksidatif stresi artırır (58,59). Ayrıca yüksek tuz tüketimi inflamatuvar sitokin salınımını artırarak inflamasyonu tetiklemektedir (58). Mutfakta bitki ve baharat kullanımını artırmaya ve tuz alımını azaltmaya yönelik kapsamlı ve uygulamalı eğitimlerin verildiği bir çalışmada, bitki ve baharat tüketiminin toplam sodyum alımını önemli derecede azalttığı tespit edilmiş; tuz tüketiminin azaltılması gibi sağlıklı beslenmeye

yönelik önerilerin toplumda kalıcı hale gelmesi için bireysel davranış değişikliklerinin yapılması gerektiği belirtilmiştir (57).

Fitokimyasallar diyabet ve ilişkili komplikasyonların önlenmesinde etkili bir strateji olabilir. Bu kapsamda randomize kontrollü, çift kör tasarlanan bir çalışmada prediyabetlilere ve yeni tanı almış ama ilaç kullanmayan T2DM'lilere farklı bitki ekstrelerinden (enginar, yaban mersini, karabiber ve zeytin yaprağı gibi) oluşan takviye (5 g/gün) verilmiştir. Altı ayın sonunda takviyenin glikoz homeostazını iyileştirerek vücut ağırlığı, bel çevresi, lipit profili ve kan basıncında da iyileşmeler olduğu kaydedilmiştir (16). Fitokimyasallar bakımından zengin olan ve potansiyel etkileri araştırılan bir diğer bitki de biberiyedir.

4.3. Fitokimyasal Ajan Olarak Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.)

Halk arasında kuşdili olarak da bilinen biberiye (*Rosmarinus officinalis* L. syn. *Salvia rosmarinus* Spenn.) Lamiaceae (Ballıbabagiller) familyasından olup, baharat olarak kullanılan çok yıllık aromatik bir bitkidir. Dünyada Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde, ülkemizde ise Ege ve Akdeniz bölgeleri başta olmak üzere birçok yerde doğal olarak yetişir (50,60,61,62). Geleneksel olarak gastrointestinal sistem rahatsızlıklarında ve hazımsızlıkta taze veya kurutulmuş yapraklar baharat ya da bitki çayı şeklinde kullanılır (63,64). Türk toplumunda lezzetli bulunan ve kültürel açıdan kabul gören baharatlar arasındadır (65).

Yapraklarının gıda amaçlı kullanımı güvenli olduğundan T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı'nın pozitif bitki listesinde, aynı zamanda T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun tıbbi bitki listesinde yer almaktadır (61,66). Avrupa Komitesi biberiyenin antioksidan özelliği nedeniyle E392 koduyla gıdalarda gıda katkı maddesi olarak kullanılmasını onaylamıştır (67).

Günümüzde biberiye aromatik özelliğinin yanında, sahip olduğu bileşikler sayesinde çeşitli farmakolojik etkiler göstermektedir (17). Biberiye, fenolik asitler, flavonoidler, diterpenler, triterpenler ve uçucu yağ gruplarına ait çeşitli bileşenler içerir (50,68). Karnosik asit ve karnosol biberiyede en fazla bulunan ve farmakolojik etkilerden sorumlu ana bileşenlerdir. Biberiyedeki fenolik diterpenlerin en az %90'ının karnosik asit ve karnosol olduğu belirtilmektedir (68,69). Kurutulmuş biberiye yapraklarının yaklaşık %2-5'ini karnosik asit ve karnosol oluşturur (50,70). Karnosol,

karnosik asite göre daha az miktarda bulunmaktadır ve kuru ağırlığın yaklaşık %0,2'sini oluşturduğu ifade edilmektedir (71). Bu nedenle biberiyenin antioksidan özellikleri çoğunlukla karnosik asite atfedilir (69). Biberiyede bulunan diğer fenolik diterpenler rosmanol, isorosmanol ve epirosmanoldür (72,73).

Fenolik asitler arasında biberiyede en fazla bulunan bileşik rosmarinik asittir. Rosmarinik asit antioksidan etkileriyle bilinen suda çözünen fenolik bir bileşiktir. Rosmarinik asite ek olarak klorojenik asit, kafeik asit ve salvianik asit biberiyede bulunan fenolik asitlerdir (50,72). Flavonoid olarak apigenin, luteolin, genkwanin ve hesperidin bulunmaktadır (72,73). Triterpen yapıda olan ursolik asit, betulinik asit ve oleanolik asit antiinflamatuvar ve hücre koruyucu özelliğe katkıda bulunurlar (17,74). Biberiyeye aromatik özelliğini veren uçucu yağlar biberiye yapraklarında yaklaşık %2,5 oranında bulunur. Uçucu yağ ana bileşenleri 1,8-sineol, α-pinen, borneol, kafur, kamfen ve limonendir (50).

Biberiye fenolik bileşenlerinin "ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi kütle spektrometresi" (Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry / UHPLC-ESI-MS*)* ile geniş çaplı analiz edildiği çalışmada toplam 57 fenolik bileşik (24 flavonoid, 5 fenolik asit, 24 diterpen, 1 triterpenik asit ve 3 lignan) tespit edilmiştir. Bu çalışmada biberiye ekstresinde en fazla bulunan fenolik bileşenin karnosik asit olduğu bulunmuştur. Bunu sırasıyla karnosol, rosmanol (rosmarinik asit türevi) ve kafeik asit takip etmektedir. Genellikle biberiyede bulunan ursolik asit ise bu çalışmada tespit edilmemiştir (63,75).

Biberiyede bulunan bu biyoaktif maddeler terapötik etkilerden sorumludur. Yapılan çalışmalarda biberiyenin antioksidan, antidiyabetik, kan lipit düzeylerini iyileştirici, anti-inflamatuvar, hepatoprotektif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (76-80). Bunlara ilave olarak literatürde antimikrobiyal, antikarsinojenik, antitümör ve immün sistemi aktive edici özelliklerini gösteren çalışmalar da mevcuttur (63,76,81,82).

4.3.1. Antioksidan etkisi

Biberiyede bulunan temel fenolik bileşik olan karnosik asitin ROS, singlet oksijen ve diğer serbest radikalleri ortadan kaldırarak yağ asitleri ve trigliseritleri oksidasyondan koruduğu, endotel hücrelerde LDL oksidasyonunu önlediği bilinmektedir. Biberiyedeki fenolik bileşenlerin antioksidan etkisinin incelendiği

çalışmada karnosik asitin in vitro ve in vivo olarak güçlü bir antioksidan olduğu tespit edilmiştir. Karnosol ve diğer karnosik asit türevlerinin de (rosmanol, epirosmanol ve rosmaridifenol) lipit peroksidasyonunu önleyerek antioksidan özellik gösterdiği bulunmuştur (71). Karnosol ve isorosmanolün tiyol bileşikleriyle etkileşime girerek katalitik antioksidan olarak görev aldığı ve lipit oksidasyonunun önlenmesine daha fazla katkı sağlayabileceği görülmüştür (83).

Biberiye serebral, renal, kardiyak gibi dokularda ve serumda lipit peroksidasyonunu önleyerek, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit etkisini azaltarak oksidatif strese neden olan moleküllerin salınımını kontrol etmektedir (17,63). Diyetlerine biberiye ekstresi eklenen yaşlı ratlarda kalp ve beyin dokularındaki ROS ve lipit peroksidasyonunun azaldığı bulunmuştur. Böylece biberiye ekstresinin oksidatif stres durumunu iyileştirici etkisi nedeniyle beslenmeye ilave edilebileceği belirtilmiştir (84). Altı hafta boyunca beslenmelerine öğütülmüş biberiye eklenen Wistar ratlarda serum, karaciğer, böbrek ve kalp dokularında hidroksil radikali ve hidrojen peroksit süpürücü aktivitenin arttığı, lipit peroksidasyonunun azaldığı bulunmuştur. Yeni çalışmalarla desteklendiği takdirde biberiyenin potansiyel bir fonksiyonel besin olabileceği ifade edilmiştir (85).

Klinik çalışmalarda da biberiye alımının oksidatif stresi azaltabileceği bildirilmiştir. Onbir sağlıklı gönüllüde yapılan randomize kontrollü çift kör çalışmada biberiyenin de bulunduğu üç bitki ekstresi (500 mg) alımının endojen antioksidan savunmayı artırarak (SOD ve katalaz aktivitesi) oksidatif strese karşı koruyabileceği belirtilmiştir (86). Başka bir çalışmada dört hafta boyunca 500 mg/gün biberiye standart kuru ekstresi alımı estetik radyofrekans uygulanan kadınlarda oksidatif stresi azaltmıştır (87).

4.3.2. Anti-inflamatuvar etkisi

Biberiye çoğunlukla karnosik asit, karnosol ve rosmarinik asit üzerinden inflamatuvar sinyal yolaklarını düzenleyerek anti-inflamatuvar etki gösterir. Karnosik asit ile rosmarinik asitin NF-κB aktivitesini önleyerek sitokin salınımını düzenlediği belirtilmektedir (63). Biberiyedeki fenolik bileşikler NF-κB'yi baskılayarak proinflamatuvar genlerin aktivasyonunu önler (38). Oliveira ve ark. yaptıkları çalışmada in vitro koşullarda biberiye ekstresinin proinflamatuvar sitokinlerden TNF-

α ve IL-1β üretimini inhibe ettiğini göstermişlerdir (76). Diyetlerine karnosik asit ilave edilen sıçanlarda karnosik asidin TNF-α ve IL-6 düzeylerini düşürdüğü bulunmuştur (88). Karnosol NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) baskılar ve nitrik oksit (NO) üretimini azaltabilir. Böylece RNS üretimini de azaltarak oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltabilir (41). Karnosol ve karnosik asidin iNOS ve COX-2 ekspresyonunu inhibe ederek NO ve TNF-α üretimini azalttığı bildirilmektedir (39).

4.3.3. Glisemik kontrol üzerine etkisi (Antidiyabetik etki)

Biberiyenin insülin direnci ve T2DM yönetiminde etki göstermesinde çeşitli mekanizmalar rol oynar. Biberiyenin antidiyabetik etkileri ince bağırsak, iskelet kası, karaciğer ve adipoz dokuyu hedef alan ve böylece glikoz ve lipit metabolizmasını düzenleyen çeşitli fizyolojik yollar aracılığıyla gerçekleşir. Bu mekanizmalarda biberiyenin ana bileşenleri olan karnosik asit, karnosol ve rosmarinik asitin aktif olduğu görülmektedir (73,89). Buna ek olarak, biberiye ve fenolik bileşenlerinin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleriyle antidiyabetik aktiviteye daha fazla katkı gösterdiği bildirilmektedir (89).

Biberiye α-glikozidaz ve pankreatik α-amilaz enzimlerini inhibe ederek bağırsakta karbonhidratların sindirimini ve emilimini yavaşlatır (73). Rosmarinik asitin de α-glikozidazı önemli derecede inhibe ettiği bulunmuştur. Bu etkisiyle biberiye yemek sonrası hiperglisemiyi hafifleterek glikoz homeostazına katkıda bulunabilir (90).

Biberiye glikozun hücre içinde kullanılması yoluyla da glikoz homeostazının sağlanmasında görev alır. Karnosik asit ve rosmarinik asit adipozitlerde ve iskelet kas hücrelerinde TNF-α aracılı IRS fosforilasyonunu önleyerek insülin sinyalizasyonunun bozulmasını önlediği ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği bildirilmiştir (6). Ayrıca biberiye aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) aktivasyonu aracılığıyla GLUT 4 translokasyonunu artırarak glikozun hücre içine girmesini sağlar. Diyabet, obezite ve inflamasyon gibi durumlarda AMPK aktivasyonu bozulmaktadır (91). Biberiyenin ve fenolik bileşenlerinin adipozitler ile karaciğer ve iskelet kas hücrelerinde AMPK aktivasyonunu artırdığı bildirilmiştir (51,89). Özellikle iskelet kası yemek sonrası insülin aracılı glikoz alımının %80'inden sorumlu olduğundan glikoz homeostazında

merkezi bir rol oynar (92). Bu nedenle AMPK aracılığıyla kas hücrelerinde glikoz kullanımının artması genel glisemik kontrolün iyileştirilmesine önemli katkı sağlayabilir. Ek olarak biberiye ekstresi, glikoz 6-fosfataz ile fosfoenilpirüvat karboksikinaz (PEPCK) enzimlerinin inhibe edilmesi yoluyla karaciğerde glikoneojenezi baskılayarak kan glikoz seviyesinin düşürülmesine katkı sağlar (89).

Hepatik lipit birikimi yağ asidi metabolizmasını bozarak diyabetin gelişmesine sebep olur (89). Karnosolün karaciğerde TG sentezinde görev alan diaçilgliserol açiltransferaz 1 (DGAT 1) enzimini inhibe ederek karaciğerde lipit birikimini önlediği belirtilmiştir. Aynı zamanda hem biberiye ekstresi hem rosmarinik asit adipoz dokuda hormon duyarlı lipaz (hormone-sensitive lipase-HSL) ve ince bağırsakta pankreatik lipazı inaktive ederek trigliseritlerin parçalanmasını önler. Böylece kana daha az SYA geçmesini sağlayarak diyabetin gelişmesini hafifletebilir (73).

Diyabetik sıçan modellerinde ise biberiyenin hiperglisemi ve hiperlipidemiyi azalttığı, serum insülin seviyesini artırdığı, antioksidan durumu ve karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği belirtilmektedir (91). Streptozotosin (STZ) ve alloksan ile indüklenen diyabetik sıçan ve farelerde oral olarak verilen biberiyenin (sulu veya etanollü ekstreleri ile toz formunda) AKŞ seviyelerini düşürmüş, serum insülini düşürmüştür (73).

Kuvvetli antioksidan etki gösteren karnosolün diyabetik sıçanlarda antioksidan, antidiyabetik ve hipolipidemik etkisi araştırılmış ve çalışmanın sonunda serum IL-6, TNF-α, TG, toplam kolesterol, LDL-kolesterol, glutatyon-s transferaz (GST), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve HDL-kolesterol seviyelerinde anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. Böylece karnosolün oksidatif stresi azaltarak ve inflamasyon yanıtlarını düzenleyerek diyabet ve komplikasyonlarının gelişimini önleyebileceği ifade edilmiştir (79). Başka bir çalışmada biberiye ratlarda insülin salınımını artırarak AKŞ seviyelerinde düşüş sağlamıştır (93).

Biberiye kullanımına dair klinik çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, yapılan bir çalışmada hiperglisemisi olan 48 katılımcıda (20-57 yaş) 4 hafta boyunca günde 2, 5 ve 10 gram biberiye tüketiminin AKŞ, toplam kolesterol, LDL ve TG seviyelerini iyileştirdiği; glutatyon redüktaz ve MDA seviyelerinde düşüş sağlayarak lipit peroksidasyonunu azalttığı bulunmuştur. Çalışmanın sonunda dozla paralel olarak

bulguların iyileştiği ve AKŞ değerinde %18,25'e kadar önemli azalma olduğu belirtilmiştir (21). Oral hipoglisemik ajan ile tedavi edilen T2DM hastalarının (n=40) 90 gün boyunca biberiye çayı (2 g biberiye 1 L suya) tüketmesi sonunda HbA1c düzeyini %9,09'dan %7,72'ye anlamlı ölçüde düşürmüştür. Aynı çalışmanın sonunda insülin direncini %51,09 oranında azalttığı ve insülin duyarlılığını %102,38 oranında artırdığı gösterilmiştir (22).

4.3.4. Lipit metabolizması, obezite ve karaciğer fonksiyonu üzerine etkisi

Biberiye gastrik ve pankreatik lipazı inhibe etmesiyle, trigliseritlerin yağ asitlerine parçalanmasını yavaşlatarak yağ emilimini önemli ölçüde azaltır (73). Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde %20 karnosik asit içeren standart bir biberiye takviyesi verilmiş ve 16 hafta boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın sonunda biberiye ekstresi alan grupta fekal yağ atımının arttığı, vücut ağırlığı ile yağ kütlesi artışının kontrol grubuna göre daha az olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca açlık glikozu ile kolesterol seviyelerinin önemli derecede düştüğü görülmüştür (94).

Biberiyedeki fenolik diterpenlerin çeşitli mekanizmalarla vücuttaki lipit birikimini azaltabileceği belirtilmektedir. Karnosol ve karnosik asit antioksidan etkileriyle ROS üretimini azaltması yoluyla preadipositlerin olgun adipositlere dönüşmesini engelleyerek vücutta yağ depolanmasını önleyebilir (77). Diyetlerine %0,02 karnosik asit ilave edilen obez farelerde lipojenik genlerin ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur. Çalışmanın sonunda hayvanların vücut ağırlığı, karaciğer ağırlığı, kan kolesterolü ve TG seviyelerinde düşüş ile glikoz toleransında iyileşme görülmüştür. Ek olarak, hepatik TG birikiminin azaldığı, adipoz dokuda ise uzun zincirli yağ asidi (UZYA) içeriğinin ve C18:1/18:0 oranının azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgularla biberiye diterpenlerinin lipit metabolizmasını düzenleyerek anti-obezite etki gösterebileceği ifade edilmiştir (88).

Biberiyenin hipolipidemik, hepatoprotektif ve anti-obezite etkileri klinik çalışmalarla da desteklenmektedir. Hiperglisemik hastalarda 2 g, 5 g ve 10 g/gün biberiye tozu alımının lipit profillerini önemli ölçüde iyileştirdiği bulunmuştur. Çalışmada en iyi sonucu 10 g kullanımın verdiği ve toplam kolesterolü %34, LDL'yi %32 ve trigliseritleri %29 oranında düşürürken, HDL-kolesterolü %22 oranında artırdığı tespit edilmiştir (21). Nonalkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda 8 hafta

boyunca 4 g/gün biberiye kullanımının antropometrik ölçümlerde (vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi) ve özellikle karaciğer enzimlerinde (alanin aminotransferaz: ALT, aspartat aminotransferaz: AST ve gama-glutamil transferaz: GGT) kontrol grubuna göre daha fazla azalma olduğu görülmüştür (95). T2DM hastalarında 90 gün boyunca biberiye çayı kullanımının bel ve kalça çevresi ölçümlerini anlamlı derecede düşürdüğü; anlamlı olmamakla birlikte vücut ağırlığı, BKİ, bel-kalça oranı ve serum kolesterol değerlerini azalttığı tespit edilmiştir (22).

4.3.5. Biberiyenin güvenli klinik kullanımı

Biberiye ekstresi için güvenilir alım düzeyi toplam karnosik asit ve karnosol üzerinden belirlenir. JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Gıda Katkıları FAO/WHO Ortak Uzmanlar Komitesi) sıçanlarda yapılan kısa süreli toksisite çalışmalarında 64 mg/kg/gün olan bir NOAEL (No Observed Adverse Effect Level/Gözlenebilen hiçbir yan etki göstermeyen doz) değeri belirlemiştir. Bu değerden hareketle, JECFA tarafından 200 kat belirsizlik faktörü uygulanarak, insanlar için geçici kabul edilebilir günlük alım düzeyi (Acceptable Daily Intake - ADI) 0-0,3 mg/kg olarak belirlenmiş olmakla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve FAO ortak raporunda güvenliğine dair ek verilerin sunulmasıyla bu değer 0-0,6 mg/kg olarak güncellenmiştir (68,96).

Biberiye çok uzun yıllardır baharat ve gıda bileşeni olarak kullanılmaktadır (96,97). Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) biberiye yapraklarının tek seferde 1-2 gram, günde 2-6 gram arasında tüketilebileceğini bildirmiştir (64). Çeşitli klinik çalışmalarda hem kurutulmuş yaprakların toz halinde hem de ekstre olarak kullanımı değerlendirilmiştir (21,98). Biberiyenin toz halindeki kullanımının etkilerinin araştırıldığı klinik çalışmalarda günde 2-10 gram arasında değişen dozlar uygulanmıştır. Çalışmalar 4 ila 8 hafta sürmüş ve bu süre zarfında katılımcılardan herhangi bir yan etki bildirilmemiş ve toksisite gözlenmemiştir (21,22,95,99). Benzer şekilde, diğer klinik çalışmalar 100 ila 1000 mg arasında değişen dozlarda günlük oral biberiye ekstresi alımının sağlıklı yetişkinler tarafından iyi tolere edildiğini göstermiştir. Rastgele, çift kör bir çalışmada, üç ay boyunca günde 500 mg ve 1000 mg verilen dozlar, herhangi bir yan etki oluşturmadan, yaygın zihinsel bozuklukların semptomlarını önemli ölçüde azaltmıştır (100). Başka bir çalışmada, biberiye özütü içeren takviyenin plaseboya kıyasla cilt görünümünü iyileştirdiği ve 12

haftalık bir süre boyunca iyi tolere edildiği gösterilmiştir (98). Mevcut çalışmalar biberiyenin yukarıda belirtilen dozlarda 4-12 haftalık kullanım açısından güvenli olduğuna işaret etmektedir. Ek olarak klinik çalışmalar uygun terapötik dozlarda oral biberiye ekstresi alımının karaciğer ve böbrek fonksiyonları için güvenli olduğunu ve aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) veya GGT gibi klinik belirteçlerde olumsuz artışlara neden olmadığını göstermektedir (87,101).

Buna karşın, biberiyenin safra kanalı tıkanıklığı, kolanjit, karaciğer hastalığı, safra kesesi taşları ve hastalıklarında kullanılması sakıncalıdır. Gebelerde, emzirenlerde ve 12 yaş altındaki çocuklarda yeterli veri bulunmadığından kullanılması önerilmez (64).

Biberiyenin sağlık yararlarının iyi bilinmesinin yanında bitki ekstrelerinin ve biyoaktif maddelerin stabilitesinin (yüksek aside dayanıklılık gibi) ve biyoyararlanımının artırılması amacıyla lipozomal formülasyonlar gibi nano taşıyıcı sistemlerden de yararlanılmaktadır (102).

4.4. Bitkilerde Nanoteknolojinin Kullanımı (Lipozomlar)

Lipozomlar genel olarak, boyutu 50-500 nm arasında değişen ve çift katmanlı fosfolipitlerden oluşan kapalı küresel yapılardır. Beslenme ve gıda bilimi alanlarında biyoaktif maddeler için taşıyıcı sistemlerdir (103). Süt, soya veya yumurta gibi doğal kaynaklardan elde edilen bileşenlerden sentez edilirler (104). Hidrofilik çekirdek ve lipofilik zardan meydana gelerek hücre membranına benzer yapı oluşturur. Böylece hem lipofilik hem hidrofilik özellik gösteren maddelerin aynı anda taşınmasını sağlar. Bu nedenle vitamin, mineral, antioksidan maddeler, omega-3 yağ asitleri de dahil olmak üzere birçok besin öğesinin etkinliğinin artırılması amacıyla yararlanılmaktadır (103). Lipozomların kullanımı özellikle suda daha az çözünme özelliğinde olan polifenoller için iyi bir yaklaşım olabilir (23).

Aktif maddenin lipozomal yapı içinde kapsüllenmesi oksidasyon, enzimatik parçalanma, yüksek pH değişiklikleri gibi fizyolojik faktörlere karşı koruma sağlar (105,106). Bu nedenle etken maddenin stabilitesi, çözünürlüğü ve biyoyararlılığı artar (23,107). Hücre membranına benzer yapıda oldukları için taşıdıkları biyoaktif maddeler hücrelere daha kolay taşınır. Ayrıca lipozomlar biyolojik olarak

parçalanabilmesi, immünojenik ve toksik olmaması nedeniyle beslenme ve gıda alanında tercih edilmektedir (26,108).

Biberiye polifenolleri ve ekstreleri güçlü serbest radikal temizleme aktivitesine sahip olmakla birlikte, depolama sırasında, özellikle ısı, nem ve işleme koşulları gibi faktörler nedeniyle bozulmaya yatkın olmalarına ve stabilitelerinin azalmasına neden olabilir. Aynı zamanda karnosik asit ve karnosol oldukça lipofilik olduğundan, biyolojik ortamda çözünürlüklerinin ve emilimlerinin azalmasına yol açabilir. Bu nedenle bitki ekstreleri veya polifenollerinin kapsüllenerek hem aktif maddelerin bozunma oranlarının yavaşlatması hem de fizikokimyasal özelliklerinin iyileştirilmesi için güvenilir bir yol olarak sunulmaktadır (23).

Yapılan çalışmalarda biberiyenin lipozomla kapsüllenmesi, etkili bileşenlerinin stabilitesini artırmış ve daha iyi antioksidan aktivite göstermiştir (28). Biberiye polifenol lipozomlarının in vitro koşullarda antioksidan ve antimikrobiyal aktivitede artış gösterdiği bulunmuştur (23). Lipozomal biberiye ekstresinin polifenollerin aktivitesinin arttığı ve karaciğer adenokarsinom hücrelerinde yoğun bir antiproliferatif etkisi ve birçok bakteri türü üzerinde antimikrobiyal etkisi kanıtlanmıştır (24,27). Hayvan çalışmasında lipozomal biberiye özütü normal hücrelere toksik etki göstermeden, kolorektal kanser fare modelinde tümör büyümesini önemli ölçüde azaltmıştır (109). Bu çalışmalar biberiyenin lipozomla kapsüllenmesiyle biyolojik aktivitesinin artabileceğini göstermektedir.

5. MATERYAL VE METOD

5.1. Kullanılan Kimyasal ve Ekipmanlar

Çalışmada antioksidan kapasite ölçümleri ve HPLC analizlerinde kullanılan tüm kimyasallar ve reaktifler analitik saflıktadır. Copper (II) Chloride dihydrate, asetik asit, hidroklorik asit Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, ABD) carnosic acid, trolox, Butylated hydroxy toluene (BHT) ve 2,4,6-tri-2-pyridinyl-1,3,5-triazine (TPTZ) Cayman Chemical (Ann Arbor, MI, ABD); 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), 2,2-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt (ABTS), amonyum asetat AFG Scientific (Northbrook, IL, ABD); sodyum hidroksit Merck (Darmstadt, Almanya); Iron(III) chloride, neocuproine Santa Cruz Biotechnology (Dallas, TX, ABD); hidrojen peroksit ise Isolab (Eschau, Almanya) firmalarından temin edilmiştir.

Çalışma boyunca ultra saf su elde etmek amacıyla PURELAB Flex 3 ultra saf su sistemi (ELGA LabWater, Woodridge, IL, ABD), 0,1 mg hassasiyetli analitik terazi (A&D Company, Tokyo, Japonya), vortex karıştırıcı (IKA Vortex, Staufen, Almanya), rotary evaporatör (Büchi, Flawil, İsviçre), UV-Vis spektrofotometre (Shimadzu, Kyoto, Japonya), manyetik ısıtıcılı karıştırıcı (DLAB Scientific, Beijing, Çin), pH metre (Scilogex, Rocky Hill, CT, ABD) ve HPLC sistemi (Agilent 1100/110 Compact Series, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, ABD) kullanılmıştır.

5.2. Bitki ve Yoğurt Temini

Rosmarinus officinalis L. kültür bitkisi olarak Ağustos–Ekim 2023 tarihleri arasında Kandıra, Kocaeli bölgesinden toplanmıştır. Herbaryum örnekleri Doç. Dr. İlker GENÇ tarafından teşhis edilmiştir. *R. officinalis* (İSTE118357) bitki numunesi İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda (İstanbul, Türkiye) saklanmaktadır.

Biberiyelerin katılımcılara vermek üzere hazırlanması ve paketlenmesi için hasat edilen biberiyeler SEKAPARK A.Ş. Distilasyon Tesisine (Kocaeli, Türkiye) getirildi. Biberiyeler dal, taş ve yabancı maddelerden uzaklaştırıldı ve kurutma kabinlerinde kurutulmaya bırakıldı. Kurutulmuş biberiye yaprakları Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczane Hizmetleri ve Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Laboratuvarı'nda bitki öğütücüde öğütüldü ve hassas terazi (Weightlab instruments, WL-3002L) kullanılarak 1'er

gramlık paketler halinde hazırlandı. Biberiyeler hastalara verilmek üzere daha büyük bir ambalaj içine konularak, 2 haftalık tüketime uygun olacak şekilde paketlendi.

Çalışmada kullanılan yarım yağlı 150 gramlık yoğurtlar Sütaş Süt Ürünleri A.Ş (Türkiye) firmasından temin edildi. Yoğurdun ülkemizde yaygın olarak tüketilen bir besin olması sebebiyle, biberiyenin günlük beslenmeye kolay entegre edilebilmesi ve içerdiği yağ fazının biberiyedeki hidrofilik ve hidrofobik bileşiklerin emilimine katkı sağlayabilme potansiyeli nedeniyle bu çalışmada tercih edilmiştir. Yarım yağlı yoğurt seçilmesinin temel nedeni ise prediyabetli bireylerde toplam enerji ve doymuş yağ alımını kontrol altında tutmak, aynı zamanda ürünün lezzet açısından kabul edilebilirliğini sağlamak ve karnosol ile karnosik asit gibi hidrofobik özellik gösteren metabolitlerin biyoyararlanımını desteklemektir.

5.3. Biberiye Ekstraktlarının ve Lipozomal Biberiyenin Hazırlanması

Toz haldeki biberiye hassas terazide 10 gram tartılarak 150 mL %100 saf su ve %70 etanol çözeltisi (etanol:distile su 70:30 v/v) ile ekstre edildi (23,25). Biberiyedeki polifenolik maddelerin (rosmarinik asit, karnosik asit ve karnosol) %70 etanollü çözeltide optimum verim sağladığı belirtilmiştir (110). Manyetik ısıtıcıda (1000 rpm hızda) oda sıcaklığında 24 saat boyunca ekstraksiyon yapıldıktan sonra Whatman No.1 süzgeç kağıdından süzüldü. Numuneler cam balona alınarak çözücüler rotary evaporatör (Buchi, Switzerland) ile uzaklaştırıldı. Sonraki analizlerde kullanılmak üzere katı ekstraktlar metanolde çözdürülerek 1 mg/mL'lik stok çözeltiler hazırlandı.

Biberiyenin lipozomal formülasyonu Yeditepe Üniversitesi Farmöstik Teknoloji Laboratuvarı'nda hazırlandı. Öncelikle 10 gram toz biberiye toplam 180 mL steril suda çözdürülerek sulu ekstresi hazırlandı. Lesitin (Sigma Aldrich) 10 mg alınarak 10 mL steril su ile karıştırılarak 1 gece boyunca +4 ºC'de bekletildi. Soya lesitini dispersiyonu probe sonicator (Bandelin) kullanılarak hazırlandı. Lipozomal biberiyenin hazırlanması için biberiye ekstresi ve soya lesitini karışımı buz banyosunda, 1:1 oranında 20-25 °C sıcaklıkta 5 dakika boyunca %10 güç ile sonikasyona bırakıldı. Hazırlanan lipozomal biberiye hastalara verilmek üzere 1,5 mL'lik eppendorflara doldurularak -20 °C'de saklandı.

Lipozom için uygulanan doz, önceki klinik çalışmalar, HPLC ile karakterize edilmiş fenolik içerik, bildirilen tolere edilebilirlik verileri ve JECFA/WHO'nun biberiye kaynaklı diterpenler için kabul edilebilir günlük alım seviyesine dayanarak seçilmiştir. Ayrıca lipozomal formülasyonun biyoyararlanımı artırma potansiyeli göz önünde bulundurularak düşük hacimli bir uygulama tercih edilmiştir. Tahmini karnosik asit ve karnosol alımı, belirlenen 0-0,3 mg/kg vücut ağırlığı/gün sınırının altında kalmıştır. Müdahale süresi boyunca katılımcılarda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

5.3.1. Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) analizi

Biberiye sulu lipozomal formülasyonlarının yüzey morfolojisi ve yapısal özellikleri, Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM; Thermo Fischer) kullanılarak incelendi. TEM gözlemi için, 1 mL lipozomal formülasyon 300 gözenekli bakır ızgaralara yerleştirildi ve 15 dakika bekletildi. Fazla sıvı filtre kâğıdı kullanılarak dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldı. Numuneler sıvı nitrojene daldırılarak hızla donduruldu. Görüntülemeden önce, sabitleme için bir damla %1'lik osmiyum tetroksit çözeltisi uygulanarak 5 dakika kurumaya bırakıldı. Daha sonra numuneler -55 °C'de dondurularak kurutuldu (111).

5.3.2. Antioksidan aktivite ölçümleri

2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürme etkinliği için öncelikle Öncelikle 0,1 mM DPPH hazırlamak için 2 mg DPPH 50 mLmetanolde çözdürüldü. Sulu ve %70 etanollü ekstrelerin DPPH analizleri Choukari ve ark. (112) tarafından tarif edilen yöntemle gerçekleştirildi. Buna göre hazırlanan stok çözeltilerden 20, 40, 60, 80 ve 100 µg/mL konsantrasyonlar elde etmek için metanolle dilüsyon yapıldı. Kontrol olarak metanol, referans madde olarak BHT kullanıldı. Çözeltilerin üzerine 2 mL DPPH çözeltisi eklendi. Çözeltiler karanlık yerde oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek spektrofotometrede (Shimadzu, Japonya) 517 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı.

Demir indirgeyici antioksidan güç aktivitesi (Ferric ion reducing antioxidant power, FRAP) ölçümü Hossain ve ark. (113) tarafından küçük değişikliklerle tarif edildiği şekilde yapıldı. Öncelikle FRAP analizi için çözeltiler hazırlandı. İlk olarak 300 mM asetat tamponu elde etmek için 2,5 mL asetik asit üzerine 40 mL distile su ve

90 mL metanol eklenerek pH 3,6'ya ayarlanarak hacim 150 mL'ye tamamlandı. İkinci olarak 10 mM 2,4,6-tri-2-pyridinyl-1,3,5-triazine (TPTZ) çözeltisi elde etmek için 0,0468 gram TPTZ 6 mL HCl (40 mM) içinde çözdürüldü ve hacim metanolle 15 ml'ye tamamlandı. Üçüncü çözeltinin hazırlanmasında 0,0487 gram demir(III) klorür (FeCl3) 6 mL distile suda çözdürülerek 15 ml'ye metanolle tamamlandı. Asetat çözeltisine önce TPTZ-HCl çözeltisi, sonra FeCl3 çözeltisi eklenerek FRAP reaktifi hazırlandı. Bu reaktif her analizden önce taze olarak hazırlandı. Standart olarak Troloks (1000 µM) kullanıldı ve 5 dilüsyon yapıldı. Sulu ve %70 etanollü örneklerin FRAP analizinde ekstraktlardan 60 µg/mL konsantrasyonda çalışıldı. Örneklerden 100 µL alınarak üzerine 3 mL FRAP eklenerek 40 dakika karanlıkta bekletildi. Spektrofotometre ile 595 nm dalga boyunda absorbans değeri okundu.

Bakır(II) iyonu indirgeme antioksidan kapasite (Cupric reducing antioxidant capacity, CUPRAC) ölçümü Apak ve ark. (114) tarafından anlatıldığı şekilde yapıldı. Analiz için çözeltiler (bakır(II) klorür, amonyum asetat tamponu ve neokuproin çözeltisi) hazırlandı. Öncelikle 10^{-2} M bakır(II) klorür çözeltisi elde etmek için 0,3362 gram $CuCl_2$ tartıldı ve üzerine 250 mL distile su eklendi. Tampon hazırlanmasında amonyum asetat (NH_4Ac) 19,27 gram tartıldı, distile su ile pH 7 olacak şekilde ayarlandı. Son olarak $7{,}5\times10^{-3}$ M olacak şekilde neokuproin (2,9-dimetil-1,10-fenantrolin) 0,156 g tartıldı ve üzerine 100 mL etanol eklendi. Standart olarak Trolox (500 mM ve dilüsyonları) kullanıldı. Her bir tüpe sırayla 1'er mL her bir çözeltiden eklendi, örnek antioksidan çözeltiden 1,1 mL eklenerek oda sıcaklığında karanlık yerde 30 dakika inkübasyona bırakıldı ve sonuçlar 450 nm dalga boyunda okundu.

2,2-Azino-bis3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit (ABTS) radikal testi, Re ve ark.(115) tarafından açıklandığı gibi gerçekleştirildi. ABTS çözeltisi (100 mL ultra saf suda 0,250 g ABTS tuzu ve 0,045 g K2S2O8), kullanımdan önce 24 saat boyunca oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edildi. Ekstraktların radikal temizleme aktivitesini ölçmek için, 0,05 mL ekstrakt 2,5 mL ABTS çözeltisine eklendi ve 5 dakika inkübe edildi. Absorbans değeri 734 nm dalga boyunda okunarak IC50 değeri hesaplandı.

5.3.3. HPLC ile toplam fenolik madde tayini

Fenolik bileşenler yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High-performance liquid chromatography, HPLC) ile belirlendi. Biberiye (5 gram) ve lipozomal biberiye

sulu ekstraktlarının (1 mg/mLile 5 mg/mLarasında farklı konsantrasyonlarda) toplam fenolik asit içerikleri, İstanbul Medipol Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda HPLC-UV ile kalitatif ve kantitatif olarak ölçüldü (116). Analiz için kullanılan Agilent 1100 Serisi HPLC kompakt sistemi, termostabil kolon ünitesi, otomatik örnekleme ünitesi, gaz giderici, gradyan yönlendirici pompa ve UV dedektörü içermektedir. HPLC-UV, fenolik bileşiklerin eş zamanlı olarak ayrılmasına ve tanımlanmasına olanak tanıyan bir yöntemdir. UV sinyali 280 nm'ye (fenolik içerik için maksimum absorbsiyon); mobil faz akış hızı 1,2 ml/dk ve kolon sıcaklığı oda sıcaklığına (25-30°C) ayarlandı. Politetrafloroetilen (PTFE) borudan (0,25 mm iç çap) yapılmış reaksiyon sarmalı, 2,5 m uzunluğa (optimize edilmiş değer) ayarlandı. Biberiye ve lipozomal biberiye sulu ekstrakt örneklerinin UV 280 nm pik kromatogramları 30 dakikalık analiz süresiyle kaydedildi. Üç tekrarlı analizden elde edilen kromatogram pik profilleri, fenolik asit standartlarıyla kalitatif ve kantitatif olarak karşılaştırılarak analiz edildi.

5.4. Araştırmanın Genel Planı

Bu çalışma prospektif ve randomize kontrollü bir diyet müdahale çalışması olarak tasarlanmıştır. Hekim tarafından prediyabet tanısı alan, kriterleri karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler randomize olarak dört gruptan (kontrol, yoğurt, biberiye ve lipozom) birine atandı. Katılımcıların araştırma gruplarına atanmasında blok randomizasyon yöntemi kullanıldı. Dört araştırma grubu bulunması nedeniyle blok genişliği 4 olarak belirlendi ve her blokta kontrol, yoğurt, biberiye ve lipozomal biberiye gruplarına birer katılımcının atanması sağlandı. Blok içerisindeki grup sıralamaları rastgele oluşturuldu ve katılımcılar çalışmaya kabul edilme sıralarına göre bu atama listesinde karşılık gelen gruplara yerleştirildi. Böylece çalışma süresince gruplardaki katılımcı sayılarının dengeli tutulması amaçlandı. Atama sonrasında katılımcıların ve araştırmacıların grup bilgisini bildiği açık etiketli bir çalışma yürütüldü.

Kontrol grubundaki bireylere herhangi bir besin veya baharat verilmezken; yoğurt grubuna 4 hafta boyunca her gün akşam ara öğününde aynı saatte yarım yağlı yoğurt (150 g) tüketmeleri istendi. Biberiye grubundaki bireylerden yarım yağlı yoğurt (150 g) ve toz biberiyeyi (1 g), lipozom grubundaki bireylerden ise yarım yağlı yoğurt (150

g) ve lipozomal biberiyeyi (0,1 mL) karıştırarak tüketmeleri istendi. Araştırma kapsamında kullanılan yarım yağlı yoğurt ile diyet müdahale ürünleri (toz biberiye ve lipozomal biberiye) araştırmacı tarafından katılımcılara sağlandı. Katılımcıların ilk ziyaretinde iki haftalık ürün teslim edilirken, ikinci ziyarette çalışma sürecinin geri kalanında kullanılacak ürünler teslim edildi.

Tüm katılımcılar 4 hafta boyunca takip edildi. Çalışmanın başında (0.), ortasında (2.hafta) ve sonunda (4.hafta) olmak üzere toplam 3 kez kliniğe davet edildi. Her ziyarette katılımcıların antropometrik ölçümleri ile besin tüketim alımları kaydedildi. Kan örnekleri çalışmanın başında ve sonunda, biyokimyasal analizler için tüm gruplardan; lipidomik analiz için ise sadece yoğurt ve lipozom grubundaki bireylerden alındı. Lipidomik değerlendirmeler klinik araştırma kapsamında bir alt analiz olarak planlandığından; yoğurt ve lipozom gruplarından 7'şer katılımcı olmak üzere toplam 14 katılımcı üzerinde gerçekleştirildi. Gerekli örneklem büyüklüğü, eşleştirilmiş ölçümlerde iki yönlü α=0,05 anlamlılık düzeyi, %80 istatistiksel güç ve (dz=1,27) etki büyüklüğü esas alınarak hesaplanmıştır.

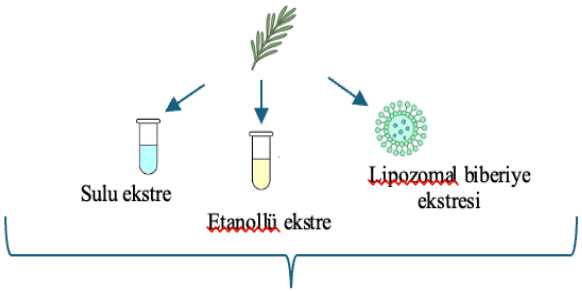
Çalışmanın başında tüm katılımcılara Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) önerileri doğrultusunda genel sağlıklı beslenme önerileri sunuldu. Bu kapsamda taze sebze ve meyve, süt ve süt ürünleri, balık, kuru baklagil ve diyet posası tüketiminin artırılması; doymuş yağ, trans yağ, kolesterol, tuz, şeker ve işlenmiş gıda tüketiminin azaltılması önerildi (117).

Çalışmanın etik kurul onayı İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından (21.09.2021 tarihli ve E-10840098-772.02-4584 sayılı belge) alındı.

Tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi ve gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul edenlere "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" (EK 1) imzalatıldı. Ayrıca her katılımcıyla yüz yüze görüşme yapılarak demografik özellikleri ve genel sağlık durumlarına ilişkin veriler toplandı (EK 2).

Ürün Temini ve Analizleri

Bitki Temini: *R. officinalis* Kandıra/Kocaeli bölgesinden toplanması



Analizler

- HPLC ile fenolik madde tayini
- Antioksidan analizler (DPPH, CUPRAC, FRAP ve ABTS)

Klinik Çalışma Aşaması

- Prediyabet tanısı alan toplam 96 birey dahil edilmiştir.
- Randomizasyon
- Kontrol grubu (n=31)
- Yoğurt grubu (n=23)
- Biberiye grubu (n=26)
- Lipozomal biberiye grubu (n=16)

Müdahale süresi: 4 hafta

Ayrılanlar
Son ölçüme gelmeyen (Kontrol, n=3)

Kontrol (n=28)	Yoğurt (n=23)	Biberiye (n=26)	Lipozom (n=16)
	• Yarım yağlı yoğurt (150 g/gün)	• 1 g/gün toz biberiye • Yarım yağlı yoğurt (150 g/gün)	• Lipozomal biberiye (0,1 mL) • Yarım yağlı yoğurt (150 g/gün)

	0.hafta (Başlangıç)	2.hafta	4.hafta (Çalışma sonu)
Gönüllü bilgilendirilmiş onam formu	+	-	-
Demografik ve genel sağlık bilgileri	+	-	-
Antropometrik ölçümler	+	+	+
24 saatlik besin tüketim kaydı	+	+	+
Biyokimyasal analiz	+	-	+
Lipidomik profil değerlendirmesi (Yoğurt ve Lipozom grupları, n=7;7)	+	-	+

Şekil 5.4.1. Araştırmanın genel planı

5.5. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Çalışmanın örneklemini Mayıs 2024-Eylül 2025 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran ve prediyabet tanısı alan, ciddi komorbiditesi olmayan, 24-75 yaş arası toplam 93 kadın ve erkek birey oluşturmaktadır.

Araştırmaya Tip 1 ve Tip 2 diyabet, karaciğer hastalıkları ve böbrek yetmezliği, safra hastalıkları, ciddi KVH olanlar, gebelik ve laktasyon dönemindeki kadınlar ile gebelik planlayan kadınlar, müdahaledeki besin, bitki veya maddelerden herhangi birine alerjisi olanlar (biberiye, soya lesitini), özel diyet uygulayanlar ve antidiyabetik ilaç kullananlar dahil edilmemiştir.

5.6. Anket formları

Çalışmanın başında uygulanan 25 soruluk kişisel bilgi formu ile bireylerin demografik özellikleri ile hastalık geçmişi, ilaç ve besin desteği kullanımı, sigara ve alkol kullanımı, biberiye ve soya lesitinine alerji varlığı, biberiye tüketimi, gece öğünü ve yoğurt tüketimi, gebelik ve laktasyon durumu gibi bilgileri alındı (Ek 2). Çalışmanın başında müdahale gruplarına araştırmacı tarafından oluşturulan, tüketilecek ürünler hakkında bilgilendirmenin ve analizlere gelmeden önce dikkat edilmesi gereken hususların yer aldığı “Beslenme Günlüğü” verildi. Bu formda aynı zamanda katılımcılardan verilen ürünleri tüketip tüketmediklerine dair bilgi vermeleri istendi (Ek 3). Ek olarak, çalışma boyunca hastaların beslenme durumlarının değerlendirilmesi için çalışmanın başında, ortasında ve sonunda olmak üzere toplam 3 kez 24 saatlik besin tüketimleri alındı (Ek 5).

5.7. Antropometrik ölçümler

Çalışmanın başında, ortasında ve sonunda tüm katılımcıların antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, BKİ, vücut yağ yüzdesi, vücut kas kütlesi, bel ve kalça çevresi, bel-kalça oranı) alındı (EK 4). Bireylerin boy uzunluğu ölçümü stadiometre ile ayakkabısız, ayaklar yan yana ve baş Frankfort düzlemde iken yapıldı. Katılımcıların vücut ağırlığı (kg) ve kompozisyonu (yağ yüzdesi, yağsız vücut kütlesi, vücut su miktarı) Biyoelektrik İmpedans Analiz (BİA) yöntemiyle Tanita (TBF 300) cihazı kullanılarak ölçüldü. Ölçümün sonucunu etkilememesi için, bireylerden 8 saatlik açlık ile gelmeleri, ölçümden 8 saat öncesine kadar alkol tüketiminden

kaçınmaları, egzersiz veya herhangi bir aktivite yapmamaları, üzerlerinde herhangi bir metal eşya bulundurmaları istendi. Ölçümün çıplak ayakla ve ince kıyafetle yapılması sağlandı, kol ve bacakların doğru açıyla durmasına dikkat edildi. Kadınlarda menstrüasyon dönemindeyken ölçüm yapılmadı (118). Beden Kütle İndeksi (BKİ) değeri vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünerek hesaplandı. BKİ zayıflık ve şişmanlığın tanımlanmasında kullanılan bir yöntemdir. Katılımcılar DSÖ'nün BKİ sınıflandırmasına göre tanımlanmıştır. Buna göre BKİ değeri 18,5 kg/m^2 altında olanlar "zayıf", 18,5-24,9 kg/m^2 olanlar "normal", 25-29,9 kg/m^2 olanlar "hafif şişman" ve 30,0 kg/m^2 ve üzeri olanlar "şişman" olarak değerlendirildi (119).

Bel ve kalça çevresi ölçümü kişiler ayakta ve kollar yanda olacak şekilde duruş sağlanarak 0,1 santimetre (cm) duyarlı esnemez mezura ile yapıldı. Bel çevresi ölçümü en alt kaburga kemiği ile krista iliaka arasındaki orta nokta belirlenerek yapıldı. Kalça çevresi ise hastanın yan tarafında durularak kalçanın en geniş kısmından ölçüldü. Bel kalça oranı bel çevresinin kalça çevresine bölünerek hesaplandı (120).

5.8. 24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı

Tüm katılımcıların 24 saatlik besin tüketim kayıtları araştırmacı tarafından yüz yüze görüşülerek alındı. Son 24 saat boyunca tüketilen tüm yiyecek ve içecekler, bileşimleri ve miktarları ile kaydedildi (EK 5). Tüketilen porsiyonların saptanmasında Türkiye Beslenme Rehberi 2022'de (TÜBER) yer alan görsellerden yararlanıldı (117). Alınan enerji ve besin öğelerinin analizi Beslenme Bilgi Sistemi (BeBiS 9) ile yapıldı (121).

5.9. Biyokimyasal Ölçümler

Biyokimyasal analiz için çalışmanın başında ve sonunda tüm hastalardan en az 8 saatlik açlık sonrasında venöz kan örnekleri tüplere alındı. Kan numuneleri 15-20 ^oC sıcaklıkta 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi (Nüve, Türkiye). Biyokimyasal analizde AKŞ, HbA1c, serum insülin, HOMA-IR (İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi, Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance), HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, TG, toplam kolesterol, c-reaktif protein (CRP), ALT, AST, γ-glutamiltransferaz ve kreatinin değerlerine bakıldı.

5.10. Lipidomik Analiz

Lipidomik analiz yoğurt ve lipozom grubundan ilk 7 hastanın plazma örnekleriyle yapıldı. Plazma numunelerinin lipidomik analizi SZA Omics tarafından gerçekleştirildi. Plazma örneklerinden lipit ekstraksiyonu için plazma ekstraksiyon metodu olarak Butanol-Metanol (BUME) metodu kullanıldı (122). 50ul plazma, 1.5 mL'lik bir eppendorf tüpüne aktarıldı ve 10ul IS ve 5 mM amonyum format içeren 500 uL 1-butanol/metanol (1:1, v/v) ile karıştırıldı. Karışım 1 dk vortekslendi ve 20°C'de sonik su banyosunda 60 dakika sonike edildi. Sonikasyon sonrası 16,000 x g, 20°C'de 15 dk santrifüj edildi. Süpernatan, yeni tüpe aktarılarak nitrojen gazı altında kurutuldu. Kurutulmuş örnekler, 100 uL 1-butanol/metanol (1:1, v/v) ile tekrar çözüldü ve 16,000 x g, 20°C'de 15 dk santrifüj edildi. Örnek kütle spektrometresi analizleri için insertlu cam viallere aktarıldı.

Lipit analizleri için, Thermo Scientific Accucore C30 (2,1 x 150 mm, 2,6 μm) kolonu kullanıldı. Kromatografi sisteminde, 10 mM amonyum format içeren, mobil faz A (ACN/H2O, 60:40, v/v) ve 10 mM amonyum asetat içeren mobil faz B (1-PrOH/MeCN, 90:10, v/v) kullanıldı. Pozitif iyonlaşmada yapılan analizlerde, iyonlaşmayı desteklemek amacıyla, mobil fazlara %0,1 formik asit eklendi. Autosampler iç sıcaklığı 15°C, kolon fırını ise 45°C'ye ayarlandı. Çalışma örnekleri, düzenli aralıklarla dahil edilen ve deney grubu örneklerinin bir karışımı olan, kalite kontrol (QC) örnekleriyle birlikte analiz edildi. Analizler, H-ESI iyon source tipi kullanılarak, Thermo Scientific Orbitrap Exploris 240 Kütle Spektrometresi ile hem pozitif hem de negatif iyonlaşma modlarında yapıldı. Tanımlama verisi, DDA metodu kullanılarak 120000 rezolüsyonda, lipidom analizleri için 200-1700 m/z aralığında 30dk tarandı.

Verilerin analizi, untargeted lipidom için LipidSearch 4.2 SP1 ve Compound Discoverer 3.3 SP3 (Thermo Scientific) yazılımlarının birlikte kullanımıyla yapıldı. Untargeted lipidom veri analizleri için kullanılan LipidSearch yazılımı, tahmini lipit fragmentasyon bilgisi içeren geniş veri tabanı ile MSn verilerini arar ve tanımlanan lipit iyonlarını anotasyon ve semi-kantitatif sonuçlarına göre birleştirir. Compound Discoverer, LipidSearch çıktısı olan MassList'i4 kullanarak, m/z ve alıkonma zamanı (RT) bilgilerini çeker ve hedef analitlerle yapılacak ileri analizleri devam ettirme olanağı sağlar. Çalışılan örnekler ilk olarak LipidSearch yazılımında tanımlandı.

Uygulanan filtrelerden sonra kalan tanımlamalar ve bunların m/z, RT bilgilerini içeren LipidSearch MassList çıktısı alındı. Bu aşamadan sonra veri analizlerine Compound Discoverer yazılımı ile devam edildi. Untargeted lipidom deneyleri sonrası elde edileren .raw datalar Compound Discoverer yazılımına yüklenerek, deney seti yazılıma tanımlandı. Bu analizler sırasında, tanımlama için, Chemspider, Human Metabolome Database, mzCloud, mzVault veritabanları ve LipidSearch MassList bilgisi kullanıldı. Program çalıştırıldıktan sonra örneklem gruplarının tanımlama ve istatistiki bilgilerinin çıktıları alındı.

5.11. Verilerin İstatistiksel Analizi

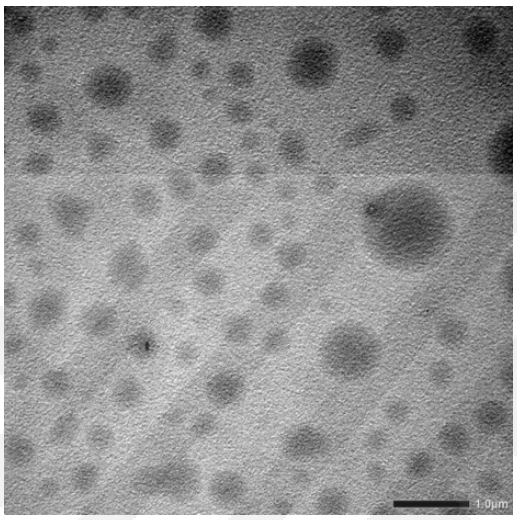
İstatistiksel analizler SAS ® Version 9.4 (Cary, North Carolina, Amerika Birleşik Devletleri) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen veriler ortalama ± standart sapma; kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi. Grupların başlangıçtaki demografik, yaşam tarzı ile kan antropometrik özellikleri, besin alımları ve kan bulgularının karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis testi; kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı.

Grupların kendi içindeki müdahale öncesi ve sonrası değişimlerin değerlendirmesinde ikiden fazla bağımlı ölçümün karşılaştırılması için Friedman testi, iki bağımlı ölçümün karşılaştırılması için Wilcoxon signed-rank testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Lipozomal Formülasyon Sonuçları

Şekil 6.1.1'de lipozomal biberiye formülasyonuna ait TEM görüntüsü verilmiştir. TEM analizinde formülasyonun lipozomal yapıyla uyumlu olarak çoğunlukla küresel ve veziküler morfolojiye sahip partiküllerden oluştuğu gözlenmiştir. TEM görüntülerinde partiküller farklı boyutlarda dağılım göstermekle birlikte, genel olarak homojen bir görünüm sergilemektedir.



Şekil 6.1.1. Lipozomal biberiyenin TEM görüntüsü

6.2. Antioksidan Aktivite Ölçüm Sonuçları

Biberiye ekstrelerinin ve lipozomal biberiyenin antioksidan kapasiteleri DPPH, ABTS, FRAP ve CUPRAC testleri kullanılarak değerlendirilmiştir (Tablo 6.2.1). Etanollü ekstre hem DPPH (1,13±0,02 ve 2,12±0,04 mg/mL) hem de ABTS analizlerinde (0,97±0,01 ve 1,74±0,02 mg/mL) daha düşük IC_{50} değeri ile sulu ekstreye göre daha güçlü radikal temizleme aktivitesi göstermiştir. Lipozomal biberiye ise tüm örnekler arasında en düşük IC_{50} değerine sahip olarak (DPPH 0,75±0,01 mg/mL ve ABTS 0,55±0,01 mg/mL) daha güçlü antioksidan kapasite sergilemiştir.

Benzer şekilde FRAP ve CUPRAC değerleri etanollü ekstrelerde sulu ekstrelere göre daha yüksektir (FRAP: 8,93±0,03 ve 7,81±0,03 mg Trolox eşdeğeri/mL; CUPRAC: 9,34±0,04 ve 8,22±0,03 mg Trolox eşdeğeri/mL). Lipozomal biberiye

FRAP ve CUPRAC deneylerinde en iyi sonucu vermiştir (FRAP 9,11±0,04 mg Trolox eşdeğeri/mL; CUPRAC 10,34±0,04 mg Trolox eşdeğeri/mL).

Bu bulgulara göre lipozomal biberiye tüm deneylerde sulu ve etanollü ekstrelere göre daha yüksek antioksidan kapasite göstermiştir.

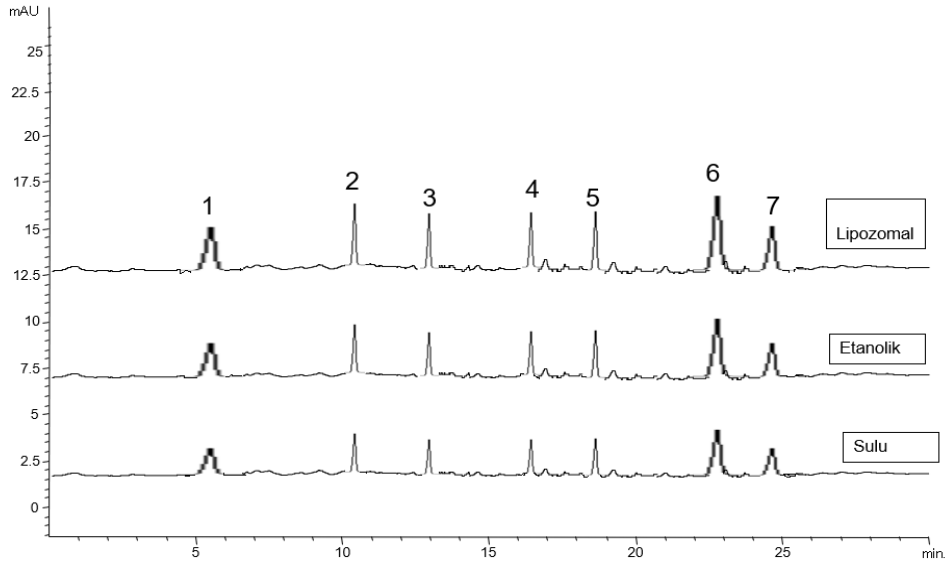
Tablo 6.2.1. Ekstrelerin 4 farklı antioksidan yöntemine göre aktivitelerinin karşılaştırılması

Numuneler (10 mg/mL)	DPPH (IC_{50}) (mg/mL)	ABTS (IC_{50}) (mg/mL)	FRAP (Trolox eşdeğeri, mg/mL)	CUPRAC (Trolox eşdeğeri, mg/mL)
Biberiye (sulu ekstrakt)	2,12±0,04	1,74±0,02	7,81±0,03	8,22±0,03
Biberiye (etanolik ekstrakt)	1,13±0,02	0,97±0,01	8,93±0,03	9,34±0,04
Lipozomal biberiye	0,75±0,01	0,55±0,01	9,11±0,04	10,34±0,04

ABTS: 2,2-Azino-bis3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit, CUPRAC: Bakır(II) iyonu indirgeme antioksidan kapasite, DPPH: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil, FRAP: Demir indirgeyici antioksidan güç aktivitesi

6.3. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Sonuçları

Sulu, etanollü ve lipozomal biberiye ekstrelerinin fenolik profili HPLC analiz yöntemi ile tanımlandı ve kantitatif sonuçlar elde edildi. Buna göre tüm numunelerde toplam yedi fenolik bileşik tespit edilmiştir: Ferulik asit, gentisik asit, klorojenik asit, P-OH benzoik asit, kafeik asit, karnosik asit ve karnosol, rosmarinik asit. Ekstrelerin 280 nm dalga boyunda HPLC kromatogramdaki pik profilleri Şekil 6.3.1'de verilmiştir.



Şekil 6.3.1. Sulu, etanolik ve lipozomal biberiye ekstrelerinin (1 mg/mL) HPLC fenolik pik profil karşılaştırması

Ekstrelerin fenolik madde konsantrasyonları, alıkonma zamanı ve dedeksiyon limitleri (Limit of detection (LOD) ve Limit of quantification (LOQ)) istatistiksel anlamlılıkları ile verilmiştir (Tablo 6.3.1-6.3.3). Bu bulgulara göre biberiyede en fazla bulunan fenolik bileşenler sırasıyla karnosik asit+karnosol, rosmarinik asit ve ferulik asittir. Tüm örneklerde karnosik asit+karnosol konsantrasyonlarının sulu ekstrede en düşük (75,6 ng/mL) lipozomal ekstrede en yüksek (95,6 ng/mL) olduğu görülmektedir. Benzer şekilde biberiyedeki temel fenolik bileşiklerden rosmarinik asit konsantrasyonunun lipozomal formülasyonda en yüksek seviyede olduğu (58,6 ng/mL), sulu ekstrede en düşük düzeyde olduğu (48,6 ng/mL) tespit edilmiştir. Genel olarak lipozomal biberiye tüm fenolik bileşikler için en yüksek konsantrasyonları içerirken, bunu sırasıyla etanollü ve sulu ekstreler takip etmiştir.

Tablo 6.3.1. Lipozomal biberiye ekstresinin (1 mg/mL) HPLC fenolik piklerinin konsantrasyonları ve dedeksiyon limitleri

Bileşen	Alıkonma zamanı (dakika)	Konsantrasyon (ng/mL)	LOD (ng /mL) ± SS	LOQ (ng /mL) ± SS
1-Ferulik asit	5,5	48,1	14,1±0,01	42,3±0,01
2-Gentisik asit	10,2	33,2	11,1±0,02	33,3±0,02
3-Klorojenik asit	12,9	38,4	10,2±0,02	30,6±0,02
4-P-OH benzoik asit	16,5	36,7	9,3±0,03	27,9±0,03
5-Kafeik asit	18,6	39,8	8,4±0,02	25,2±0,02
6-Karnosik asit+karnosol	22,4	95,6	27,3±0,04	81,9±0,04
7-Rosmarinik asit	24,5	58,6	7,8±0,03	23,4±0,03

LOD: Tespit Limiti (Limit of Detection), LOQ: Tayin Limiti (Limit of Quantification)

Tablo 6.3.2. Etanolik biberiye ekstresinin (1 mg/mL) HPLC fenolik piklerinin konsantrasyonları ve dedeksiyon limitleri

Bileşen	Alıkonma zamanı (dakika)	Konsantrasyon (ng/mL)	LOD (ng /mL) ± SS	LOQ (ng /mL) ± SS
1-Ferulik asit	5,5	38,1	12,1±0,01	36,3±0,01
2-Gentisik asit	10,2	23,2	9,1±0,02	27,3±0,02
3-Klorojenik asit	12,9	28,4	8,2±0,02	24,6±0,02
4-P-OH benzoik asit	16,5	26,7	7,3±0,03	21,9±0,03
5-Kafeik asit	18,6	29,8	6,4±0,02	19,2±0,02
6-Karnosik asit+karnosol	22,4	85,6	17,3±0,04	51,9±0,04
7- Rosmarinik asit	24,5	48,6	6,8±0,03	20,4±0,03

LOD: Tespit Limiti (Limit of Detection), LOQ: Tayin Limiti (Limit of Quantification)

Tablo 6.3.3. Sulu biberiye ekstresinin (1 mg/mL) HPLC fenolik piklerinin konsantrasyonları ve dedeksiyon limitleri

Bileşen	Alıkonma zamanı (dakika)	Konsantrasyon (ng/mL)	LOD (ng /mL) ± SS	LOQ (ng /mL) ± SS
1-Ferulik asit	5,5	28,1	10,1±0,01	30,3±0,01
2-Gentisik asit	10,2	13,2	8,1±0,02	24,3±0,02
3-Klorojenik asit	12,9	18,4	7,2±0,02	21,6±0,02
4-P-OH benzoik asit	16,5	16,7	6,3±0,03	18,9±0,03
5-Kafeik asit	18,6	19,8	5,4±0,02	16,2±0,02
6-Karnosik asit+karnosol	22,4	75,6	15,3±0,04	45,9±0,04
7- Rosmarinik asit	24,5	38,6	5,8±0,03	17,4±0,03

LOD: Tespit Limiti (Limit of Detection), LOQ: Tayin Limiti (Limit of Quantification)

6.4. Katılımcıların Demografik Verileri

Çalışmaya tüm kriterleri sağlayan yaş ortalaması 49,6 olan 16'sı erkek, 77'si kadın olmak üzere toplam 93 kişi katıldı. Katılımcıların büyük çoğunluğunun evli (%94,6) ve ilkokul mezunu olduğu (38,71) görülmektedir. Çalışma durumu incelendiğinde %55,91'inin ev hanımı olduğu ve %36,55'inin çalıştığı tespit edilmiştir. Bireylerin genel demografik özellikleri ve gruplar arasındaki dağılım Tablo 6.4.1'de verilmiştir. Çalışmadaki bireylerin yaş, cinsiyet, medeni durum ve eğitim durumu açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p<0,05$).

Tablo 6.4.1. Katılımcıların genel demografik özellikleri

	Kontrol (n=28)	**Yoğurt (n=23)**	**Biberiye (n=26)**	**Lipozom (n=16)**	***p* değeri***	**Toplam (n=93)**
Yaş ortalaması	49,3±11,6	51,6±8,9	48,1±10,2	49,5±5,9	0,90	49,6±9,8
Cinsiyet	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**		**n (%)**
Erkek	4 (14,29)	4 (17,39)	6 (23,08)	2 (12,5)	0,79	16 (17,20)
Kadın	24 (85,71)	19 (82,61)	20 (76,92)	14 (87,5)		77 (82,80)
Medeni Durum						
Evli	28 (100,00)	22 (95,65)	23 (88,46)	15 (93,75)	0,31	88 (94,6)
Bekâr	-	1 (4,35)	3 (3,85)	1 (6,25)		5 (5,40)
Eğitim Durumu						
Okuryazar değil	-	-	1 (3,85)	-		1 (1,08)
Okuryazar	-	1 (4,35)	-	-		1 (1,08)
İlkokul	15 (53,57)	11 (47,83)	4 (15,38)	6 (37,50)	0,14	36 (38,71)
Ortaokul	1 (3,57)	1 (4,35)	4 (15,38)	-		6 (6,45)
Lise	8 (28,57)	3 (13,04)	7 (26,92)	4 (25,00)		22 (23,66)
Lisans/Lisansüstü	4 (14,29)	7 (30,43)	10 (38,46)	6 (37,50)		27 (29,03)
Çalışma Durumu						
Ev Hanımı	20 (71,43)	13 (56,52)	10 (38,46)	9 (56,25)		52 (55,91)
Emekli	-	4 (17,39)	3 (11,54)	-	0,06	7 (7,52)
Çalışıyor	8 (28,57)	6 (26,09)	13 (56,00)	7 (43,75)		34 (36,55)

**Ki-Kare Testi*

6.5. Katılımcıların Genel Sağlık Durumları ve Beslenme Alışkanlıkları

Çalışmaya alınan kişilerin genel sağlık durumları, beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıklarına ilişkin bilgiler Tablo 6.5.1'de sunulmuştur. Buna göre; daha önce herhangi bir hastalık tanısı almış kişilerin oranı %40,86 olup, bireyler arasında en fazla görülen hastalık hipertansiyondur (%22,58). Hastaların %39,78'i düzenli ilaç kullandığını belirtmiştir. Kullanılan ilaç türlerinin çoğunu antihipertansif ilaçlar (%22,58) oluşturmaktadır. Bireylerin ailede DM öyküsü sorgulandığında %73,11'inin ailesinde en az bir kişide DM olduğu; diyabetin en fazla annede (%46,23) ve kardeşte (%31,18) görüldüğü belirlenmiştir. Katılımcıların genel sağlık durumları ve beslenme alışkanlıkları gruplar arasında benzerlik göstermektedir ($p>0,05$).

Tablo 6.5.1. Katılımcıların genel sağlık durumları ve beslenme alışkanlıkları

	Kontrol (n=28)	**Yoğurt (n=23)**	**Biberiye (n=26)**	**Lipozom (n=16)**	***p* değeri***	**Toplam (n=93)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**		**n (%)**
Hastalık						
Evet	13 (46,43)	8 (34,78)	9 (34,62)	8 (50,0)	0,64	38 (40,86)
Hastalık Türü						
Hipertansiyon	5 (17,86)	6 (26,09)	4 (15,38)	6 (37,5)	0,34	21 (22,58)
Hipotiroidi	6 (21,43)	-	4 (15,38)	2 (12,5)	0,15	12 (12,90)
KDH	2 (7,14)	-	1 (3,85)	-	0,44	3 (3,22)
İlaç kullanımı						
Evet	13 (46,43)	7 (30,43)	9 (34,62)	8 (50,00)	0,50	37 (39,78)
İlaç türü						
Antihipertansif	5 (17,86)	6 (26,09)	4 (15,38)	6 (37,5)	0,34	21 (22,58)
Tiroid	6 (21,43)	-	4 (15,38)	2 (12,5)	0,15	12 (12,90)
Kan sulandırıcı	2 (7,14)	-	1 (3,85)	-	0,44	3 (3,22)
Ailede DM Öyküsü						
Evet	20 (71,43)	16 (69,57)	21 (80,77)	11 (68,75)	0,77	68 (73,11)
Aile Bireyleri						
Anne	12 (42,86)	12 (52,17)	12 (46,15)	7 (43,75)	0,92	43 (46,23)
Baba	8 (28,57)	2 (8,70)	10 (38,46)	3 (18,75)	0,10	23 (24,73)
Kardeş	9 (32,14)	7 (30,43)	5 (19,23)	8 (50,0)	0,22	29 (31,18)
Geniş aile	7 (25,00)	2 (8,70)	6 (23,08)	1 (6,25)	0,23	16 (17,20)

**Ki-Kare Testi*

Hastaların beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı incelendiğinde, hastaların düzenli olarak günde 2 ana öğün ile beslendikleri görülmektedir (%61,29). Katılımcıların önemli bir kısmı (%52,68) günde 1 ara öğün tüketmektedir. Hiç ara öğün almayanların oranı ise %12,90'dır. Çalışmadaki katılımcıların çoğunun (%64,51) gece ara öğünü yaptığı ve bu öğünde sırayla en fazla kuruyemiş (%39,78), hamur işi (%37,63) ve meyve (%26,88) tükettikleri saptanmıştır.

Besin takviyesi kullanım oranı düşük olup (%18,27) en fazla alınan takviye D vitaminidir (%12,90). Katılımcıların %12,90'ı sigara kullandığını, %33,33'ü ise düzenli egzersiz yaptığını bildirmiştir.

Tablo 6.5.1. Katılımcıların genel sağlık durumları ve beslenme alışkanlıkları (devam)

	Kontrol (n=28)	**Yoğurt (n=23)**	**Biberiye (n=26)**	**Lipozom (n=16)**	***p* değeri***	**Toplam (n=93)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**		**n (%)**
Ana öğün						
1	1 (3,57)	-	2 (7,69)	1 (6,25)		4 (4,30)
2	19 (67,86)	14 (60,87)	15 (57,69)	9 (56,25)	0,85	57 (61,29)
3	8 (28,57)	9 (39,13)	9 (34,62)	6 (37,50)		32 (34,40)
Ara öğün						
0	3 (10,71)	2 (8,70)	3 (11,54)	4 (25,00)		12 (12,90)
1	17 (60,71)	12 (52,17)	13 (50,00)	7 (43,75)	0,68	49 (52,68)
2	7 (25,00)	9 (39,13)	8 (30,77)	5 (31,25)		29 (31,18)
3	1 (3,57)	-	2 (7,69)	-		3 (3,22)
Gece öğünü						
Evet	17 (60,71)	16 (69,57)	18 (69,23)	9 (56,25)	0,76	60 (64,51)
Gece öğün besin						
Kuruyemiş	13 (46,43)	8 (34,78)	10 (38,46)	6 (37,50)	0,85	37 (39,78)
Hamur işi	8 (28,57)	7 (30,43)	14 (53,85)	6 (37,50)	0,22	35 (37,63)
Meyve	9 (32,14)	8 (34,78)	6 (23,08)	2 (12,50)	0,39	25 (26,88)
Takviye kullanımı						
Evet	5 (17,86)	1 (4,35)	8 (30,77)	3 (18,75)	0,13	17 (18,27)
Takviye türü						
D vitamini	5 (17,86)	1 (4,35)	5 (19,23)	1 (6,25)	0,30	12 (12,90)
Magnezyum	1 (3,57)	-	2 (7,69)	1 (6,25)	0,58	4 (4,30)
Diğer	-	-	4 (15,38)	2 (12,50)	0,48	6 (6,45)
Sigara kullanımı						
Evet	5 (17,86)	4 (17,39)	2 (7,69)	1 (6,25)	0,52	12 (12,90)
Düzenli egzersiz						
Evet	8 (28,57)	9 (39,13)	9 (34,62)	5 (31,25)	0,88	31 (33,33)

**Ki-Kare Testi*

Tablo 6.5.2'de katılımcıların biberiye ve yoğurt tüketim bilgileri verilmiş olup gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Buna göre; hastaların büyük çoğunluğu (%86,02) biberiye baharatını daha önce duyduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte, hayatında hiç biberiye kullanmayanların oranı %82,80'dir. Hastaların yoğurt türü tercihlerine bakıldığında %92,47'sinin tam yağlı ve %66,66'sının ev yapımı yoğurt tükettikleri tespit edilmiştir.

Tablo 6.5.2. Katılımcıların biberiye ve yoğurt tüketim bilgileri

	Kontrol (n=28)	**Yoğurt (n=23)**	**Biberiye (n=26)**	**Lipozom (n=16)**	***p* değeri***	**Toplam (n=93)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**		**n (%)**
Biberiye bilgisi						
Evet	22 (78,57)	19 (82,61)	23 (88,46)	16 (100,00)	0,24	80 (86,02)
Biberiye kullanımı						
Evet	5 (17,86)	2 (8,70)	6 (23,08)	3 (18,75)	0,61	16 (17,20)
Yoğurt türü						
Tam yağlı	27 (96,43)	20 (86,96)	24 (92,31)	15 (93,75)	0,64	86 (92,47)
Yarım Yağlı	1 (3,57)	3 (13,04)	2 (7,69)	1 (6,25)	0,65	7 (7,52)
Ev yapımı	19 (67,86)	17 (73,91)	16 (61,54)	10 (62,50)	0,15	62 (66,66)
Endüstriyel	9 (32,14)	7 (30,43)	14 (53,85)	7 (43,75)	0,29	37 (39,78)

**Ki-Kare Testi*

Çalışmaya katılan bireylerin yoğurt tüketim sıklıklarına bakıldığında, "her gün veya haftada 5-6 kez" ve "gün aşırı" tüketenlerin oranlarının aynı olduğu (%37,6) tespit edilmiştir. Haftada 1-2 kez tükettiklerini beyan edenlerin oranı %21,5'tir. Hastaların büyük bir kısmının (%82,8) hiç biberiye tüketmediği görülmüştür. Seyrek tükettiğini belirtenlerin oranı %10,8 iken, %3,2'si ayda 1 kez biberiye tükettiğini bildirmiştir (Tablo 6.5.3).

Tablo 6.5.3. Katılımcıların yoğurt ve biberiye tüketim sıklıkları

	Kontrol (n=28)	**Yoğurt (n=23)**	**Biberiye (n=26)**	**Lipozom (n=16)**	**Toplam (n=93)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Yoğurt tüketim sıklığı					
Her gün veya haftada 5-6 kez	8 (28,6)	10 (43,5)	12 (46,2)	5 (31,3)	**35 (37,6)**
Gün aşırı	10 (35,7)	12 (52,2)	7 (26,9)	6 (37,5)	**35 (37,6)**
Haftada 1-2 kez	10 (35,7)	-	6 (23,1)	4 (25,0)	**20 (21,5)**
Ayda 1 veya daha az	-	1 (4,3)	1 (3,8)	1 (6,3)	**3 (3,2)**
Biberiye tüketim sıklığı					
15 günde 1 kez	-	-	2 (7,7)	1 (6,3)	**3 (3,2)**
Ayda 1 kez	-	2 (8,6)	1 (3,8)	-	**3 (3,2)**
Seyrek	5 (17,8)	1 (4,4)	2 (7,7)	2 (12,4)	**10 (10,8)**
Hiç	23 (82,2)	20 (87,0)	21 (80,8)	13 (81,3)	**77 (82,8)**

Bireylerin günlük ortalama su alım miktarları 1680,6 ml/gün olarak bulunmuştur. Düzenli egzersiz yapan katılımcıların (%33,3) haftalık egzersiz süresi 299 dakikadır. Katılımcıların günlük ortalama yoğurt tüketim miktarı ise 132,8 g'dır. Katılımcıların su alımı, yoğurt tüketimi ve egzersiz süreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 6.5.4).

Tablo 6.5.4. Katılımcıların su alımı, yoğurt tüketimi ve egzersiz süreleri

	Kontrol (n=28)	**Yoğurt (n=23)**	**Biberiye (n=26)**	**Lipozom (n=16)**	***p* değeri***	**Toplam (n=93)**
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$
Su alımı (mL/gün)	1496,4±627,0	1691,3±1151,5	1880,7±893,5	1662,5±690,9	0,49	1680,6±879,3
Yoğurt tüketimi (g/gün)	97,3±80,7	150,7±127,2	166,4±169,3	114,6±78,7	0,28	132,8±126,7
Egzersiz süresi (dk/hafta)	354,4±94,2	310,0±218,5	264,4±148,6	253,0±125,4	0,48	299,0±156,0

**Ki-Kare Testi*

Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyete göre başlangıçtaki BKİ değerlerinin dağılımı aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 6.5.5). Kadın katılımcıların büyük bir kısmının (%67,5) BKİ değeri 30 kg/m^2 üzerinde olup "şişman"; %23,4'ü "hafif şişman", %9,1'i ise "normal" kategorisinde yer almaktadır. Erkek bireylerin BKİ dağılımları eşit olup hafif şişman ve şişman sınıflarında bulunmaktadır.

Tablo 6.5.5. Kadın ve erkek katılımcıların BKİ dağılımları

	Kadın (n=77)	**Erkek** (n=16)	**Toplam** (n=93)
BKİ Sınıfı (kg/m^2)	n (%)	n (%)	n (%)
18,5-24,9 (Normal)	7 (9,1)	- (-)	7 (7,5)
25,0-29,9 (Hafif Şişman)	18 (23,4)	8 (50,0)	26 (28,0)
≥30,0 (Şişman)	52 (67,5)	8 (50,0)	60 (64,5)
Toplam	77 (%100)	16 (%100)	93 (%100)

BKİ: Beden Kütle İndeksi

6.6. Katılımcıların Antropometrik Ölçümleri

Katılımcıların grup bazında başlangıçtaki antropometrik ölçümleri ortalama ve standart sapma olarak Tablo 6.6.1'de sunulmuştur. Tüm hastaların ortalama vücut ağırlığı 81,04±12,04 kg, boy uzunluğu 159,21±7,03 cm ve BKİ değeri 31,90±4,70 kg/m^2 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında tüm antropometrik ölçümlerin başlangıç değerleri benzerdir (p>0,05).

Tablo 6.6.1. Katılımcıların başlangıçtaki antropometrik ölçümleri

	Kontrol (n=28)	Yoğurt (n=23)	Biberiye (n=26)	Lipozom (n=16)	*p**	Toplam (n=93)
Boy (cm)	156,89±7,24	159,26±5,96	161,23±7,79	159,93±5,42	0,18	159,21±7,03
Vücut ağırlığı (kg)	82,33±12,12	78,19±11,55	82,47±13,61	80,61±10,59	0,77	81,04±12,04
BKİ (kg/m^2)	33,15±5,28	30,78±4,05	31,73±4,64	31,61±4,70	0,19	31,90±4,70
Bel (cm)	102,29±10,09	100,65±9,14	102,19±11,38	99,81±6,75	0,56	101,43±8,77
Kalça (cm)	114,86±10,08	111,22±7,55	114,15±9,19	113,69±7,58	0,64	113,55±8,77
Bel/Kalça	0,89±0,05	0,90±0,07	0,89±0,06	0,87±0,04	0,47	0,88±0,05
Yağ (%)	39,49±7,64	37,18±6,62	37,30±7,59	38,95±7,15	0,33	38,21±7,22
Yağ kütlesi (kg)	32,94±9,40	29,38±7,72	32,36±11,97	31,79±8,95	0,57	31,69±9,64
Yağsız kütle (kg)	49,3±7,35	48,81±7,42	51,40±9,21	48,82±5,59	0,83	49,70±7,59
Vücut su kütlesi (kg)	36,15±5,39	35,72±5,43	37,60±6,71	35,74±4,10	0,83	36,37±5,55

**Kruskal-Wallis testi*

Bireylerin çalışmanın başında (0), ortasında (2. hafta) ve sonundaki (4. hafta) antropometrik ölçümlerine ait bulgular Tablo 6.6.2'de gösterilmiştir. Buna göre vücut ağırlığı (kg) üç farklı zaman noktasında kontrol ve yoğurt gruplarında; BKİ (kg/m^2) değeri ise yalnızca yoğurt grubunda anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$). Bel çevresi (cm) ölçümleri yoğurt ve lipozom gruplarında, kalça çevresi (cm) ölçümleri kontrol ve biberiye gruplarında düşmüş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bel kalça oranında ise süreç boyunca istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.6.2. Katılımcıların 0, 2. ve 4. haftadaki antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

		0	2. Hafta	4. Hafta	*p**
Vücut ağırlığı (kg)	Kontrol	82,33±12,12	80,91±12,40	78,39±11,27	**0,019**
	Yoğurt	78,19±11,55	76,87±11,51	76,50±11,58	**0,007**
	Biberiye	82,47±13,61	82,27±13,53	82,08±13,35	0,142
	Lipozom	80,61±10,59	80,39±10,47	78,41±7,89	0,175
BKİ (kg/m^2)	Kontrol	33,15±5,28	32,67±4,99	31,69±4,49	0,041
	Yoğurt	30,78±4,05	30,60±4,04	30,48±4,09	**0,007**
	Biberiye	31,73±4,64	31,60±4,67	31,52±4,63	0,077
	Lipozom	31,61±4,70	31,51±4,60	30,65±3,44	0,138
Bel çevresi (cm)	Kontrol	102,29±10,09	100,48±10,36	98,95±10,25	0,304
	Yoğurt	100,65±9,14	99,14±7,79	98,71±8,06	**0,029**
	Biberiye	102,19±11,38	101,36±11,17	100,96±11,49	0,170
	Lipozom	99,81±6,75	98,94±6,81	97,80±6,20	**0,025**
Kalça çevresi (cm)	Kontrol	114,86±10,08	113,61±10,58	111,24±9,50	**0,000**
	Yoğurt	111,22±7,55	110,71±8,57	110,33±8,26	0,064
	Biberiye	114,15±9,19	113,00±9,55	112,84±9,91	**0,015**
	Lipozom	113,69±7,58	113,00±7,11	111,40±5,37	0,152
Bel kalça oranı	Kontrol	0,89±0,05	0,88±0,05	0,88±0,05	0,641
	Yoğurt	0,90±0,07	0,89±0,06	0,89±0,06	0,174
	Biberiye	0,89±0,06	0,89±0,06	0,89±0,06	0,497
	Lipozom	0,87±0,04	0,87±0,05	0,87±0,04	0,934

**Friedman testi*

Hastaların üç farklı zaman dilimindeki vücut yağ yüzdesi (%) ve yağ kütlesi (kg) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, biberiye ve lipozom gruplarında yağsız kütle (kg) değerlerinde, lipozom grubunda ise vücut su kütlesi (kg) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 6.6.2. Katılımcıların 0, 2. ve 4. haftadaki antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (devam)

		0	2.Hafta	4.Hafta	p
Yağ (%)	Kontrol	39,49±7,64	38,49±7,65	37,39±7,45	0,920
	Yoğurt	37,18±6,62	37,66±6,69	37,44±6,72	0,530
	Biberiye	37,30±7,59	37,44±7,99	37,22±7,88	0,340
	Lipozom	38,95±7,15	39,29±7,08	38,57±6,95	0,081
Yağ (kg)	Kontrol	32,94±9,40	31,56±9,37	28,30±10,02	0,210
	Yoğurt	29,38±7,72	29,25±7,74	28,96±7,71	0,550
	Biberiye	32,36±11,97	32,36±12,01	32,31±12,22	0,990
	Lipozom	31,79±8,95	31,92±8,76	30,51±7,61	0,370
Yağsız kütle	Kontrol	49,39±7,35	49,09±7,81	48,85±8,12	0,470
	Yoğurt	48,81±7,42	47,67±7,30	47,55±7,30	0,140
	Biberiye	51,40±9,21	51,13±9,18	51,21±9,24	**0,022**
	Lipozom	48,82±5,59	48,47±5,76	47,90±5,17	**0,026**
Vücut su kütlesi (kg)	Kontrol	36,15±5,39	36,13±5,58	35,75±5,94	0,160
	Yoğurt	35,72±5,43	34,84±5,34	34,81±5,34	0,130
	Biberiye	37,60±6,71	37,36±6,64	37,37±6,69	0,075
	Lipozom	35,74±4,10	35,45±4,22	35,03±3,80	**0,015**

**Friedman testi*

Tablo 6.6.3'te grupların 0-2. hafta ile 0-4. hafta arasındaki antropometrik ölçüm farklarına ait bulgular verilmiştir. İkinci haftanın sonunda yoğurt ve biberiye gruplarının vücut ağırlıklarında ve BKİ değerlerinde; dördüncü haftanın sonunda ise tüm grupların vücut ağırlıklarında anlamlı düşüş bulunmuştur ($p<0,05$). BKİ değerlerinde, 0-4. hafta arasında yalnızca yoğurt ve biberiye gruplarında önemli düşüş saptanmıştır ($p<0,05$). Bel çevresi ölçümü lipozom grubunda her iki zaman aralığında da önemli derecede düşmüş; yoğurt ve biberiye gruplarında ise 0-4.hafta arasında azalmıştır ($p<0,05$). Kalça çevresi ölçümleri incelendiğinde her iki zaman aralığında kontrol ve biberiye gruplarında, 0-4.hafta arasında lipozom grubunda da düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$). Gruplar içinde bel-kalça oranı değerlerinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.6.3. Katılımcıların 0-2.hafta ve 0-4.hafta arasındaki antropometrik ölçüm farkları

		0-2.Hafta	*p**	0-4.Hafta	*p**
Vücut ağırlığı (kg)	Kontrol	-0,44±1,16	0,130	-1,15±1,75	**0,004**
	Yoğurt	-0,70±1,06	**0,006**	-1,07±1,59	**0,006**
	Biberiye	-0,54±1,15	**0,034**	-0,72±1,49	**0,027**
	Lipozom	-0,21±0,96	0,370	-0,55±1,04	**0,040**
BKİ (kg/m^2)	Kontrol	0,24±2,09	0,290	0,00±2,23	0,052
	Yoğurt	-0,27±0,43	**0,013**	-0,38±0,62	**0,013**
	Biberiye	-0,22±0,41	**0,015**	-0,29±0,57	**0,020**
	Lipozom	-0,10±0,36	0,260	-0,22±0,42	0,061
Bel çevresi (cm)	Kontrol	-0,57±2,17	0,140	-0,90±2,49	0,180
	Yoğurt	-0,95±2,31	0,100	-1,38±2,40	**0,025**
	Biberiye	-1,08±2,90	0,070	-1,48±3,51	**0,036**
	Lipozom	-0,88±1,36	**0,021**	-1,27±1,91	**0,032**
Kalça çevresi (cm)	Kontrol	-0,61±1,12	**0,026**	-1,29±1,49	**0,001**
	Yoğurt	-0,43±1,89	0,370	-0,81±1,83	0,072
	Biberiye	-1,08±2,04	**0,009**	-1,24±2,47	**0,017**
	Lipozom	-0,69±1,45	0,100	-1,13±2,00	**0,041**
Bel kalça oranı	Kontrol	0,00±0,01	1,000	0,00±0,02	0,630
	Yoğurt	0,00±0,02	0,480	0,00±0,03	0,260
	Biberiye	0,00±0,02	0,900	0,00±0,02	0,580
	Lipozom	0,00±0,02	0,340	0,00±0,02	0,620

**Wilcoxon signed rank testi*

Diğer antropometrik ölçümler arasındaki farklılık değerlendirildiğinde; yağ yüzdesi ve kütlesinde gruplar içindeki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Yağsız kütle ve vücut su kütlesi 4. haftanın sonunda yoğurt, biberiye ve lipozom gruplarında anlamlı ölçüde düşmüştür ($p<0,05$).

Tablo 6.6.3. Katılımcıların 0-2.hafta ve 0-4.hafta arasındaki antropometrik ölçüm farkları (devam)

		0-2.Hafta	*p**	0-4.Hafta	*p**
Yağ (%)	Kontrol	0,06±1,13	0,67	-0,23±1,72	0,460
	Yoğurt	0,20±1,26	0,53	-0,01±1,54	0,850
	Biberiye	0,37±1,23	0,066	0,14±1,07	0,650
	Lipozom	0,34±0,66	0,051	0,11±0,66	0,480
Yağ (kg)	Kontrol	-0,12±1,08	0,84	-1,91±6,91	0,130
	Yoğurt	-0,19±1,10	0,65	-0,48±1,60	0,420
	Biberiye	-0,02±1,20	0,92	-0,07±1,20	0,910
	Lipozom	0,13±0,75	0,64	-0,14±0,84	0,710
Yağsız kütle	Kontrol	-0,58±1,65	0,085	-0,47±1,06	0,160
	Yoğurt	-0,47±1,14	0,094	-0,59±0,95	**0,012**
	Biberiye	-0,64±1,13	0,0051	-0,56±1,06	**0,030**
	Lipozom	-0,35±0,78	0,029	-0,41±0,55	**0,018**
Vücut su kütlesi (kg)	Kontrol	-0,23±0,78	0,2	-0,35±0,77	0,110
	Yoğurt	-0,38±0,83	0,049	-0,40±0,73	**0,020**
	Biberiye	-0,51±0,88	0,0038	-0,50±0,85	**0,015**
	Lipozom	-0,29±0,55	0,012	-0,34±0,41	**0,010**

**Wilcoxon signed rank testi*

6.7. Katılımcıların 24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı Sonuçları

Katılımcıların başlangıç, 2. hafta ve 4. haftadaki enerji, makro ve mikro besin öğeleri alımlarına ait bulgular Tablo 6.7.1'de sunulmuştur. Buna göre, grupların başlangıçtaki besin öğesi alımları benzer bulunmuş ($p>0,05$); yalnızca başlangıçtaki karbonhidrat (g) ve B12 vitamini alımı gruplar arasında farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Bireylerin günlük enerji (kkal) alımları değerlendirildiğinde kontrol grubunda 4. haftanın sonunda, yoğurt ve lipozom gruplarında ise 2. haftanın sonunda anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir ($p<0,05$). Biberiye grubunun günlük enerji alımında süreç boyunca istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Karbonhidrat (g) alımı açısından müdahale sonrasında kontrol, yoğurt ve lipozom gruplarında anlamlı bir azalma görülürken ($p<0,05$), biberiye grubunda herhangi bir değişiklik olmamıştır ($p>0,05$). Karbonhidrattan gelen enerji yüzdesi kontrol, yoğurt ve biberiye gruplarında önemli derecede azalmış ($p<0,05$); lipozom grubunda değişmemiştir ($p>0,05$). Grupların posa alımlarında müdahale süreci boyunca herhangi bir değişiklik olmamıştır ($p>0,05$). Protein (g) alımları 2. haftanın sonunda biberiye grubunda anlamlı olarak artarken, lipozom grubunda azalmıştır ($p<0,05$). Çalışma süresince gruplarda protein (g) alımı değişmemiştir ($p>0,05$). Proteinin enerjiden gelen yüzdesi yalnızca yoğurt ve biberiye grubunda yükselmiştir ($p<0,05$).

Bireylerin toplam günlük yağ (g), kolesterol (mg), doymuş yağ asitleri (DYA) (g), tekli doymamış yağ (TDYA) (g) ve ÇDYA (g) ile kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitleri alımları (g) değerlendirilmiştir. Çalışma boyunca yağ alımları açısından gruplarda herhangi bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 6.7.1. Katılımcıların 0, 2 ve 4.haftadaki enerji, makro ve mikro besin öğesi alımları

		0	2.Hafta	4.Hafta	p^2	0-2hafta	p^3	0-4.hafta	p^4
Enerji (kkal)	Kontrol	1217,43±462,71	1153,72±479,03	1021,98±311,86	0,26	-80,56±581,54	0,52	-215,31±388,6	**0,026**
	Yoğurt	1623,54±564,34	1314,68±501,49	1363,97±391,65	0,11	-346,99±521,28	**0,003**	-280,16±601,66	0,070
	Biberiye	1250,35±454,81	1235,93±415,15	1218,95±340,43	0,89	-15,79±460,46	0,76	-32,77±499,02	0,760
	Lipozom	1457,39±466,66	1144,23±386,46	1336,90±336,97	**0,008**	-344,59±324,89	**0,001**	-151,92±368,7	0,190
	p^1	0,056							
Karbonhidrat (g)	Kontrol	136,70±69,29	109,67±64,51	96,66±37,74	0,16	-28,71±73,11	0,095	-40,68±55,5	**0,003**
	Yoğurt	185,34±87,73	121,90±69,25	134,94±58,51	**0,007**	-71,11±78,94	**<0,001**	-52,28±86,68	**0,015**
	Biberiye	119,66±48,95	106,41±43,64	114,96±40,00	0,33	-14,84±53,07	0,17	-6,28±63,55	0,560
	Lipozom	146,57±64,73	104,82±50,52	116,64±34,26	**0,015**	-44,36±47,87	**0,003**	-32,55±50,53	**0,018**
	p^1	**0,049***							
Karbonhidrat (%)	Kontrol	45,64±12,30	38,17±10,76	38,95±10,08	**0,049**	-6,35±11,52	**0,04**	-5,33±11,12	0,050
	Yoğurt	45,48±9,02	37,33±11,19	39,90±7,09	**0,005**	-9,19±11,54	**<0,001**	-5,80±8,66	**0,006**
	Biberiye	40,12±12,21	35,08±7,89	39,04±9,43	0,078	-5,56±12,61	**0,047**	-1,60±13,99	0,620
	Lipozom	40,63±10,79	35,87±9,66	35,60±4,90	0,10	-4,47±11,83	0,180	-4,73±11,27	0,090
	p^1	0,2							
Posa (g)	Kontrol	17,01±8,44	18,76±10,74	15,16±6,24	0,72	1,68±8,93	0,390	-1,26±8,05	0,7
	Yoğurt	21,22±11,03	16,30±8,53	17,25±6,90	0,47	-4,88±15,23	0,330	-2,83±12,68	0,470
	Biberiye	17,57±8,42	16,63±8,45	18,93±8,03	0,59	-1,07±7,64	0,590	1,23±10,24	0,630
	Lipozom	18,79±8,52	16,03±8,44	17,38±4,71	0,07	-3,29±6,51	0,064	-1,94±7,18	0,3
	p^1	0,480							
Protein (g)	Kontrol	47,73±25,23	46,65±21,37	39,85±15,03	0,65	0,09±23,92	1,000	-5,92±19,97	0,490
	Yoğurt	58,48±20,23	55,88±22,03	56,63±18,52	0,85	-2,35±20,78	0,67	-1,37±22,45	0,960
	Biberiye	50,22±23,92	62,10±30,24	55,50±25,79	**0,042**	13,81±29,06	**0,006**	7,20±25,29	0,170
	Lipozom	59,62±23,41	48,28±15,31	56,03±16,54	0,085	-13,42±18,88	**0,022**	-5,66±23,09	0,520
	p^1	0,130							
Protein (%)	Kontrol	15,89±4,65	16,43±4,32	16,14±4,75	0,25	1,09±5,53	0,18	1,14±5,79	0,058
	Yoğurt	15,17±3,65	17,76±4,88	17,15±3,72	**0,018**	3,10±5,85	**0,029**	2,40±3,72	**0,011**
	Biberiye	16,73±6,20	20,68±5,49	18,32±5,20	**0,001**	4,60±7,63	**<0,001**	2,24±5,95	0,063
	Lipozom	16,69±3,86	17,73±5,57	17,27±4,35	0,95	0,73±6,09	0,87	0,27±4,35	0,730
	p^1	0,640							

p^1: Kruskal-Wallis testi, p^2: Friedman testi, p^3 ve p^4: Wilcoxon signed rank testi

Tablo 6.7.1. Katılımcıların 0, 2 ve 4.haftadaki enerji, makro ve mikro besin öğesi alımları (devam)

		0	2.Hafta	4.Hafta	p^2	0-2hafta	p^3	0-4.hafta	p^4
Yağ (g)	Kontrol	53,22±22,56	58,89±28,87	51,49±20,17	0,87	3,61±31,74	0,72	-5,14±20,96	0,35
	Yoğurt	70,10±25,35	65,43±27,33	64,65±16,15	0,44	-5,64±32,02	0,2	-7,17±28,08	0,47
	Biberiye	62,09±31,85	60,89±20,47	58,62±20,47	0,85	-1,49±28,99	0,84	-3,75±28,58	0,67
	Lipozom	69,08±25,19	58,77±20,13	71,21±21,42	0,091	-11,70±21,42	0,095	0,74±27,57	0,93
	p^1	0,26		**0,029***					
Yağ (%)	Kontrol	38,43±12,57	45,35±10,89	44,95±9,68	0,86	5,26±12,83	0,13	4,29±12,22	0,23
	Yoğurt	39,30±8,49	44,90±11,22	42,85±6,64	0,28	6,10±12,39	**0,031**	3,35±8,60	0,12
	Biberiye	43,08±11,90	44,28±6,24	42,80±6,84	0,45	1,08±10,82	0,74	-0,40±11,89	0,78
	Lipozom	42,69±9,68	46,27±7,45	47,00±5,11	0,055	3,67±8,62	0,11	4,40±11,40	0,14
	p^1	0,3							
Kolesterol (mg)	Kontrol	237,92±141,31	293,63±193,14	230,92±145,22	0,11	55,96±206,20	0,3	-5,73±156,16	0,96
	Yoğurt	316,80±148,79	335,84±153,88	285,24±143,01	0,30	20,84±166,49	0,53	-42,83±201,84	0,45
	Biberiye	287,95±154,96	310,78±179,57	260,72±159,17	0,89	26,75±217,22	0,61	-23,30±177,66	0,47
	Lipozom	354,35±165,23	253,04±121,56	287,57±144,10	0,63	-118,09±224,79	0,14	-83,56±213,08	0,25
	p^1	0,09				0,17		0,87	
Doymuş yağ asitleri (g)	Kontrol	19,82±9,36	23,12±15,69	19,61±8,32	0,83	2,25±17,09	0,79	-1,85±9,10	0,49
	Yoğurt	27,70±15,59	27,34±14,39	26,66±7,70	0,90	-0,88±18,29	0,93	-2,12±17,18	0,96
	Biberiye	23,17±11,76	25,14±8,83	21,49±8,77	0,47	1,76±12,62	0,39	-1,89±13,71	0,72
	Lipozom	28,59±12,82	22,63±7,93	29,01±10,26	**0,038**	-6,68±12,89	0,073	-0,30±14,33	0,95
	p^1	0,17							
Tekli doymamış yağ asitleri (g)	Kontrol	18,27± 8,53	19,51±9,52	19,08±9,11	0,65	1,17±11,36	0,75	0,29±8,63	0,99
	Yoğurt	24,12±7,64	22,71±9,07	22,86±6,63	0,37	-1,77±10,17	0,41	-1,60±9,09	0,57
	Biberiye	20,83±11,55	20,87±8,07	20,64±7,60	0,70	-0,08±11,13	0,97	-0,31±10,35	0,84
	Lipozom	24,46±9,41	20,11±7,75	24,02±7,75	0,45	-4,71±8,88	0,21	-0,79±10,74	0,89
	p^1	0,11							
Çoklu doymamış yağ asitleri (g)	Kontrol	9,34±4,46	9,71±5,37	8,69±3,94	0,42	-0,21±7,46	0,79	-1,37±5,02	0,15
	Yoğurt	12,85±6,29	10,25±5,65	10,44±4,54	0,088	-2,62±8,70	0,15	-2,59±8,35	0,25
	Biberiye	13,22±11,92	9,87±5,45	11,07±5,28	0,70	-3,28±10,84	0,59	-2,08±11,46	0,84
	Lipozom	10,64±4,59	10,23±6,14	11,85±5,84	0,77	-0,61±6,18	0,89	1,01±8,32	0,72
	p^1	0,46							

p^1: Kruskal walls testi, p^2: Friedman testi, p^3 ve p^4: Wilcoxon testi

Tablo 6.7.1. Katılımcıların 0, 2 ve 4.haftadaki enerji, makro ve mikro besin öğesi alımları (devam)

		0	2.Hafta	4.Hafta	p^2	0-2hafta	p^3	0-4.hafta	p^4
Kısa Zincirli Yağ Asitleri (g)	Kontrol	1,07±0,73	1,45±1,38	1,15±0,68	0,72	0,24±1,67	0,76	-0,09±0,75	0,74
	Yoğurt	1,64±1,55	1,58±1,27	1,67±0,77	0,61	-0,09±1,97	0,71	-0,03±1,76	0,73
	Biberiye	1,35±0,87	1,54±0,70	0,97±0,67	0,11	0,15±0,94	0,54	-0,41±1,15	0,06
	Lipozom	1,57±0,86	1,32±0,70	1,91±1,02	0,86	-0,28±1,00	0,45	0,32±1,15	0,42
	p^1	0,18							
Orta zincirli yağ asitleri (g)	Kontrol	0,95±0,58	1,12±0,96	0,90±0,49	0,72	0,07±1,10	0,72	-0,19±0,55	0,12
	Yoğurt	1,39±1,03	1,31±0,91	1,40±0,54	0,77	-0,11±1,22	0,63	-0,06±1,22	0,88
	Biberiye	1,17±0,81	1,22±0,56	0,81±0,46	0,10	0,05±0,90	0,52	-0,36±1,02	0,17
	Lipozom	1,32±0,72	1,12±0,53	1,53±0,73	0,25	-0,22±0,73	0,45	0,19±0,84	0,52
	p^1	0,2							
Uzun zincirli yağ asitleri (g)	Kontrol	45,04±18,48	49,88±23,94	45,37±18,24	0,87	3,43±28,07	0,77	-2,13±18,02	0,75
	Yoğurt	61,52±21,82	57,23±18,19	57,01±14,51	0,32	-5,10±27,41	0,16	-5,94±24,11	0,55
	Biberiye	54,89±29,44	53,20±18,21	50,30±16,98	0,89	-1,93±26,91	0,84	-4,82±24,61	0,41
	Lipozom	58,90±20,86	50,55±18,24	61,56±18,70	0,13	-9,44±18,91	0,12	1,57±24,78	0,98
	p^1	0,13							
Omega-3 (g)	Kontrol	0.98±0.43	1.2±1.51	0.93±0.46	0,87	0.21±1.61	0,52	-0.01±0.65	0,90
	Yoğurt	1.39±0.86	1.21±0.67	1.18±0.41	0,52	-0.13±0.94	0,52	-0.16±1.01	0,66
	Biberiye	1.73±2.95	1.47±1.88	1.29±1.05	0,62	-0.21±1.78	0,94	-0.39±3	0,81
	Lipozom	1.42±1.02	1.33±0.94	2.01±1.36	0,057	-0.14±1.11	0,89	0.54±1.42	0,12
	p^1	0.36							
Omega-6 (g)	Kontrol	8.21±4.3	8.2±4.94	7.57±3.65	0,86	-0.56±7.12	0,67	-1.38±4.67	0,17
	Yoğurt	10.88±6.36	8.71±5.53	9.07±4.4	0,23	-2.19±8.41	0,25	-1.97±8.01	0,41
	Biberiye	11.28±9.48	8.2±4.55	9.43±4.82	0,59	-3.06±9.66	0,44	-1.84±9.02	0,72
	Lipozom	8.98±4.22	8.69±5.3	9.6±5.09	0,94	-0.42±5.7	0,80	0.49±7.97	0,89
	p^1	0.65							
Oleik asit (g)	Kontrol	16.72±7.95	17.57±8.07	17.66±8.55	0,54	0.86±9.63	0,73	0.59±7.99	0,75
	Yoğurt	20.57±8.1	20.37±8.02	20.52±6.3	0,79	-0.3±9.59	0,93	-0.03±9.45	0,86
	Biberiye	18.88±10.41	18.76±7.18	18.61±6.5	0,76	-0.22±9.62	0,94	-0.37±9.1	0,76
	Lipozom	21.8±8.14	18.12±6.78	20.97±6.26	0,45	-3.99±8.38	0,18	-1.13±9.16	0,76
	p^1	0.25							

p^1: Kruskal walls testi, p^2: Friedman testi, p^3 ve p^4: Wilcoxon testi

Prediyabetli bireylerin çalışma süresince vitamin alımları değerlendirilmiş olup yalnızca biberiye ve lipozom gruplarında 4. haftanın sonunda C vitamini (mg) alımları önemli derecede artmıştır ($p<0,05$). Katılımcıların A vitamini (µg), E vitamini (µg), tiamin (mg), riboflavin (mg), niasin (mg), B6 vitamini (mg), folat (µg) ve B12 vitamini (µg) alımlarında çalışma süresince anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Katılımcıların mineral alımları incelendiğinde, yoğurt ve biberiye grubunun günlük kalsiyum (mg) alımları artmıştır ($p<0,05$). Günlük fosfor (mg) alımı yalnızca biberiye grubunda anlamlı artış göstermiştir ($p<0,05$). Günlük çinko (mg) alımı ise biberiye grubunda yükselirken, lipozom grubunda düşmüştür ($p<0,05$). Bireylerin günlük ortalama magnezyum (mg), sodyum (mg), potasyum (mg) ve demir (mg) alımlarında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.7.1. Katılımcıların 0, 2 ve 4.haftadaki enerji, makro ve mikro besin öğesi alımları (devam)

		0	2.Hafta	4.Hafta	p^2	0-2hafta	p^3	0-4.hafta	p^4
Linoleik asit (g)	Kontrol	8±4.27	7.97±4.82	7.34±3.55	0,87	-0.58±7.06	0.7017	-1.38±4.7	0,218
	Yoğurt	10.5±6.23	8.35±5.48	8.73±4.29	0,22	-2.14±8.42	0.2538	-1.87±7.95	0,388
	Biberiye	10.99±9.26	7.99±4.46	9.18±4.58	0,46	-2.98±9.56	0.4230	-1.79±8.85	0,784
	Lipozom	8.6±4.17	8.34±5	9.36±5.15	0,93	-0.38±5.61	0.8904	0.63±8.13	0,890
	p^1	0.67							
Alfa-linolenik asit (g)	Kontrol	0.88±0.41	0.8±0.34	0.83±0.45	0,87	-0.09±0.51	0.5059	-0.02±0.65	0,724
	Yoğurt	1.11±0.63	1±0.51	1.05±0.41	0,85	-0.05±0.58	0.6261	0.01±0.72	0,498
	Biberiye	1.26±1.62	0.94±0.44	0.95±0.56	0,75	-0.34±1.42	0.9688	-0.33±1.56	0,927
	Lipozom	1.09±0.67	1.15±0.82	1.54±1.03	**0,03**	0.03±0.96	0.5995	0.41±1.26	0,120
	p^1	0.53							
A vitamini (µg)	Kontrol	884,91±713,26	1028,29±568,87	1096,43±781,48	0,30	76,97±1033,68	0,52	136,57±623,15	0,2
	Yoğurt	1237,13±1469,02	863,75±397,68	1092,65±624,83	0,54	-392,60±1614,01	0,45	-172,90±1834,79	0,67
	Biberiye	1520,70±2624,48	932,66±467,25	999,07±739,29	0,88	-613,33±2593,70	0,69	-546,92±2709,29	0,38
	Lipozom	939,64±684,74	1054,57±823,66	1435,66±681,24	**0,03**	73,11±894,15	0,49	454,20±1016,10	0,095
	p^1	0,54							
E vitamini (mg)	Kontrol	10,47±5,73	11,22±5,54	10,26±5,09	0,95	0,52±8,95	0,72	-0,37±6,75	0,93
	Yoğurt	13,06±6,16	10,47±6,65	10,69±4,28	0,37	-2,66±9,31	0,20	-2,60±8,88	0,26
	Biberiye	13,97±9,98	10,91±5,95	12,67±7,11	1,00	-3,06±10,06	0,46	-1,30±9,61	0,88
	Lipozom	10,48±5,20	10,72±4,43	12,77±4,80	0,28	0,31±3,96	0,89	2,37±7,20	0,3
	p^1	0,35							
C vitamini (mg)	Kontrol	92,11±61,18	80,54±57,72	90,21±53,88	0,86	2,36±82,08	0,84	13,23±78,41	0,47
	Yoğurt	91,69±74,06	71,03±57,44	89,82±44,17	0,08	-16,88±92,41	0,70	0,21±86,42	0,41
	Biberiye	78,98±52,49	80,29±54,23	111,19±80,92	**0,05**	-0,22±60,39	0,74	30,68±58,84	**0,012**
	Lipozom	83,55±55,51	108,70±51,06	113,16±39,38	**0,03**	27,04±72,10	0,11	31,50±62,64	**0,035**
	p^1	0,96							
Tiamin B1 Vitamini (mg)	Kontrol	0,68±0,38	0,68±0,31	0,62±0,22	0,85	0,00±0,38	0,77	-0,04±0,38	0,4
	Yoğurt	0,83±0,43	0,73±0,32	0,75±0,18	0,85	-0,10±0,52	0,82	-0,04±0,40	0,93
	Biberiye	0,75±0,32	0,76±0,30	0,79±0,26	0,39	0,01±0,25	0,91	0,04±0,38	0,33
	Lipozom	0,77±0,31	0,70±0,30	0,78±0,13	0,61	-0,09±0,21	0,19	-0,02±0,26	0,73
	p^1	0,52							

p^1: Kruskal walls testi, p^2: Friedman testi, p^3 ve p^4: Wilcoxon testi

Tablo 6.7.1. Katılımcıların 0, 2 ve 4.haftadaki enerji, makro ve mikro besin öğesi alımları (devam)

		0	2.Hafta	4.Hafta	p^2	0-2hafta	p^3	0-4.hafta	p^4
Riboflavin B2 Vitamin (mg)	Kontrol	0,99±0,40	1,21±0,47	1,07±0,51	0,106	0.23±0.46	0,25	0,12±0,55	0,25
	Yoğurt	1,24±0,44	1,52±0,48	1,44±0,41	0,096	0.3±0.44	0,071	0,20±0,47	0,071
	Biberiye	1,21±0,56	1,45±0,48	1,35±0,44	0,077	0.24±0.62	0,08	0,15±0,63	0,08
	Lipozom	1,30±0,43	1,31±0,41	1,46±0,33	0,343	-0.04±0.44	0,17	0,11±0,30	0,17
	p^1	0,053							
Niasin B3 Vitamini (mg)	Kontrol	17,78±9,35	16,88±6,84	15,62±6,36	0,954	-0,73±8,48	0,55	-2,18±7,19	0,48
	Yoğurt	23,40±9,68	22,57±10,87	22,15±8,16	0,850	-0,82±13,13	0,78	-1,12±9,90	0,76
	Biberiye	22,07±15,57	26,14±23,20	21,00±10,48	0,339	6,05±23,34	0,18	0,91±12,04	0,65
	Lipozom	23,32±9,40	20,15±8,48	22,86±8,36	0,935	-3,97±8,57	0,18	-1,26±10,16	0,89
	p^1	0,079							
B6 Vitamini (mg)	Kontrol	0.81±0.34	0.93±0.49	0.84±0.3	0,339	0.14±0.47	0,349	0.07±0.34	0,175
	Yoğurt	1.09±0.58	1.11±0.89	1.04±0.25	0,787	0.06±1.09	0,750	-0.01±0.59	0,898
	Biberiye	0.95±0.53	0.99±0.36	1.09±0.47	0,230	0.03±0.41	0,609	0.13±0.58	0,131
	Lipozom	0.93±0.31	1±0.42	1.18±0.41	0,246	0.05±0.41	1,000	0.23±0.41	0,065
	p^1	0,28							
Folat B9 Vitamini (µg)	Kontrol	245,56±82,48	300,76±130,35	257,30±119,20	0,244	57,67±130,29	0,11	15,47±120,30	0,7
	Yoğurt	319,84±141,96	280,59±108,73	312,90±91,54	0,679	-36,76±172,67	0,6	0,94±128,01	0,99
	Biberiye	280,29±127,72	275,28±104,89	288,37±110,74	0,886	-1,71±119,18	0,93	11,38±126,87	0,76
	Lipozom	288,21±125,09	270,21±108,95	297,31±53,30	0,188	-24,20±107,60	0,39	2,91±114,13	0,52
	p^1	0,47							
B12 vitamini (µg)	Kontrol	2,46±3,26	5,64±14,44	5,49±15,25	0,074	3.61±14.5	0,082	3,45±15,05	0,427
	Yoğurt	3,17±2,78	4,05±2,41	2,99±1,15	**0,031**	0.83±3.73	**0,027**	-0,37±3,03	0,812
	Biberiye	4,37±7,98	4,64±2,57	4,46±4,99	**0.001**	0.26±8.67	**0,002**	0,08±9,64	0,400
	Lipozom	4,24±3,92	2,78±1,18	5,46±4,81	0,084	-1.69±4	0,135	0,98±6,18	0,750
	p^1	**0,006**							
Kalsiyum (mg)	Kontrol	519,98±190,76	593,41±252,47	541,32±254,93	0,954	69,45±293,10	0,3	24,58±290,88	0,78
	Yoğurt	631,13±272,53	770,62±320,15	778,32±238,96	0,204	147,89±287,41	**0,026**	159,49±312,93	**0,030**
	Biberiye	562,18±204,37	758,14±230,41	655,04±251,43	**0,039**	197,08±251,06	**<0,001**	93,98±305,91	0,12
	Lipozom	664,16±238,70	672,11±212,98	773,25±157,46	0,420	-15,80±295,59	0,85	85,35±171,67	0,095
	p^1	0,17							

p^1: Kruskal walls testi, p^2: Friedman testi, p^3 ve p^4: Wilcoxon testi

Tablo 6.7.1. Katılımcıların 0, 2 ve 4.haftadaki enerji, makro ve mikro besin öğesi alımları (devam)

		0	2.Hafta	4.Hafta	p^2	0-2hafta	p^3	0-4.hafta	p^4
Fosfor (mg)	Kontrol	771,44±362,79	852,64±364,08	712,81±282,87	0,726	76,58±398,78	0,41	-35,74±405,47	0,51
	Yoğurt	966,62±357,54	983,82±358,16	987,93±240,42	0,963	23,68±409,97	0,63	43,50±425,71	0,65
	Biberiye	861,78±367,00	1064,72±443,33	963,87±302,57	0,124	225,79±415,53	**0,013**	124,94±413,58	0,15
	Lipozom	943,41±322,72	895,09±302,78	1024,65±251,94	0,022	-86,13±241,90	0,14	43,43±272,93	0,39
	p^1	0,17							
Magnezyum (mg)	Kontrol	237,00±118,85	227,68±83,85	205,54±68,69	0,828	-18,29±111,92	0,62	-33,48±121,09	0,63
	Yoğurt	263,72±116,29	229,13±82,15	238,00±53,61	0,301	-37,58±134,83	0,49	-19,50±125,05	0,81
	Biberiye	242,55±110,93	239,99±101,42	235,68±72,77	0,886	-0,20±88,05	0,76	-4,50±114,09	0,93
	Lipozom	235,63±81,21	219,79±96,51	261,32±65,72	0,246	-24,70±74,94	0,17	16,83±62,95	0,36
	p^1	0,83							
Sodyum (mg)	Kontrol	2265,53±1154,83	2119,55±1052,23	2079,00±828,17	0,552	-158,74±1302,85	0,41	-247,07±1030,23	0,37
	Yoğurt	2804,81±1427,83	2742,73±1118,35	3358,25±3190,29	0,301	-5,41±1060,52	0,65	586,46±3312,78	0,67
	Biberiye	2562,31±1208,13	2602,52±1138,59	2340,10±1034,53	0,594	79,92±1264,10	0,72	-182,49±1233,07	0,38
	Lipozom	2860,00±1184,04	2617,38±1428,59	2761,57±803,69	0,344	-310,78±1060,39	0,28	-166,59±972,54	0,56
	p^1	0,32							
Potasyum (mg)	Kontrol	1845,55±691,09	1888,12±798,05	1848,01±678,34	0,539	82,92±850,99	0,86	106,97±697,91	0,33
	Yoğurt	2201,41±809,16	2036,30±702,20	2240,62±628,33	0,256	-125,43±1021,60	0,88	104,20±880,11	0,52
	Biberiye	1935,24±772,36	2184,57±794,41	2210,30±800,46	0,179	268,22±796,10	0,24	293,95±804,44	0,11
	Lipozom	1957,94±746,23	2020,82±690,01	2332,50±375,79	**0,038**	4,41±748,27	0,64	316,08±645,37	**0,05**
	p^1	0,48							
Çinko (mg)	Kontrol	8,01±5,82	7,54±3,02	7,12±2,97	1,000	0,09±3,21	0,92	-0,27±3,50	0,93
	Yoğurt	9,09±3,22	9,00±3,74	8,39±2,17	0,634	-0,25±3,91	0,72	-0,67±3,16	0,45
	Biberiye	7,71±2,90	10,27±5,21	8,87±5,14	0,018	2,71±3,96	**<0,001**	1,31±5,43	0,44
	Lipozom	9,15±3,29	7,32±2,55	8,48±2,00	0,074	-2,22±2,82	**0,013**	-1,05±3,31	0,28
	p^1	0,20							
Demir (mg)	Kontrol	8,05±3,92	8,65±4,04	6,95±2,83	0,620	0,73±4,35	0,36	-0,77±4,05	0,8
	Yoğurt	9,60±4,23	8,35±2,83	8,48±2,21	0,431	-1,40±5,41	0,3	-0,91±4,26	0,47
	Biberiye	8,53±4,13	8,88±5,27	8,83±3,58	0,074	0,79±4,09	0,45	0,73±4,03	0,28
	Lipozom	8,85±3,59	7,41±3,74	8,12±1,93	0,264	-1,84±3,59	0,095	-1,12±3,10	0,3
	p^1	0,63							

p^1: Kruskal walls testi, p^2: Friedman testi, p^3 ve p^4: Wilcoxon testi

Çalışmaya katılan bireylerin besin öğesi alımlarının yeterliliğini değerlendirmek amacıyla çalışmanın başlangıcında, ortasında ve sonunda alınan 24 saatlik besin tüketim kayıtlarının ortalaması alınarak TÜBER 2022 referans değerlerini karşılama durumları değerlendirilmiştir (Tablo 6.7.2). TÜBER referans değerleri, alt sınırları baz alınarak karşılama yüzdeleri hesaplanmıştır. TÜBER 2022'ye göre yetişkinlerde tiamin ve niasin için referans değerleri sırayla 0,4 mg/1000 kkal ve 6,6 mg/1000 kkal'dir. Buna göre, katılımcıların ortalama enerji, tiamin ve niasin alımları esas alınarak mg/1000 kkal birimine dönüştürülmüş ve elde edilen değerlerin referans değerini karşılama yüzdesi hesaplanmıştır.

Buna göre; karbonhidrat ve posa alımlarının önerilerin altında kaldığı, protein ve yağdan gelen enerji yüzdelerinin ise önerilen düzeylerin üstünde olduğu tespit edilmiştir. Alfa-linolenik asit (ALA) ve linoleik asitten (LA) gelen enerji yüzdelerinin tüm gruplarda önerilen referans alım düzeylerini aştığı belirlenmiştir.

A vitamini, B1 vitamini, B3 vitamini ve fosfor alımlarının önerilen düzeylerin üstünde; B2 vitamini, B6 vitamini, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve demirin ise önerilen alımların altında olduğu görülmüştür. E vitamini, folat, B12 vitaminleri, çinko alımlarının ise kontrol grubu dışındaki gruplarda referans değerlere daha yakın olduğu saptanmıştır. Tüm gruplarda sodyum alımı önerilen düzeylerin üstündedir.

Tablo 6.7.2. Üç günlük besin tüketim ortalamalarının TÜBER'e göre karşılama yüzdesi

Besin Öğesi	Önerilen	Kontrol	Yoğurt	Biberiye	Lipozom
Karbonhidrat E%	%45-60	42,5±10,8	40,9±7,4	37,8±7,2	37,7±6,4
Karşılama (%)		%92,0	%92,2	%84,8	%77,5
Protein E%	10-20	16,4±4,0	16,8±2,9	18,9±4,5	17,0±3,7
Karşılama (%)		%168,0	%170,0	%192,0	%174,0
Yağ E%	20-35	41,0±10,2	42,2±7,2	43,2±6,5	45,2±5,3
Karşılama (%)		%209,0	%207,5	%213,0	%238,5
Posa (g)	25	17,2±8,1	18,6±5,4	17,6±6,4	17,1±6,3
Karşılama (%)		%70,0	%81,6	%69,2	%72,8
ALA E%	0,5	0,83±0,3	1,1±0,4	1,0±1,2	1,2±0,6
Karşılama (%)		%128,0	%142,0	%148,0	%164,0
LA E%	4	7,5±2,9	9,2±3,6	9,4±4,6	8,6±2,9
Karşılama (%)		%143,2	%153,5	%159,5	%173,0
A vitamini (µg)	E: 750 K: 650	950,2±478,5	1062,7±506,8	1148,8±988,8	1104,4±553,8
Karşılama (%)		%148,0	%169,1	%149,3	%166,0
E vitamini (mg)	E: 13 K: 11	10,6±3,5	11,4±3,5	12,5±5,8	11,3±3,5
Karşılama (%)		%86,7	%99,2	%105,0	%101,7
C vitamini (mg)	E: 110 K: 95	96,3±46,9	86,4±40,1	88,7±51,0	101,8±28,5
Karşılama (%)		%96,3	%86,4	%88,7	%101,8
B1 Vitamini (mg)	0,4 mg/1000 kkal	0,58±0,2	0,58±0,2	0,62±0,2	0,59±0,2
Karşılama (%)		%142,5	%142,5	%172,5	%155,0
B2 Vitamini (mg)	1,6	1,08±0,40	1,39±0,35	1,33±0,33	1,31±0,37
Karşılama (%)		%65,6	%83,8	%86,3	%88,8

*Karşılama yüzdesi referans alt sınırına göre hesaplanmıştır. ALA: Alfa-linolenik asit, LA: Linoleik asit. ALA: Alfa-linolenik asit, LA: Linoleik asit.

Tablo 6.7.2. Üç günlük besin tüketim ortalamalarının TÜBER'e göre karşılama yüzdesi (devam)

Besin Öğesi	Önerilen	Kontrol	Yoğurt	Biberiye	Lipozom
B3 Vitamini (mg)	6,6 mg/1000 kkal	14,86 ± 6,7	17,05 ± 5,1	20,08 ± 11,9	17,61 ± 5,8
Karşılama (%)		%213	%228	%268	%257
B6 Vitamini (mg)	E: 1,7 K: 1,6	0,87±0,3	1,10±0,3	1,0±0,3	1,02±0,3
Karşılama (%)		%49,7	%59,4	%63,6	%61,8
Folat (µg)	330	266,5±83,2	307,1±84,8	283,3±92,5	281,5±80,6
Karşılama (%)		%74,2	%90,3	%86,1	%94,5
B12 Vitamini (µg)	4	4,30±6,6	3,33±1,3	4,48±3,2	4,01±2,03
Karşılama (%)		%64,5	%91,0	%103,0	%96,3
Sodyum (mg)	2000	2168,7±878,8	2987,1±1380,5	2229,4±893,0	2710,8±986,5
Karşılama (%)		%107,8	%149,2	%124,5	%135,8
Potasyum (mg)	3500	1893,1±618,9	2183,66±531,9	2115,4±592,0	2058,0±539,5
Karşılama (%)		%52,1	%64,1	%62,3	%66,0
Kalsiyum (mg)	950	544,0±187,7	723,7±219,9	655,4±150,6	685,8±173,6
Karşılama (%)		%56,6	%72,8	%66,7	%71,1
Magnezyum (mg)	E: 350 K: 300	223,3±79,7	244,6±58,4	241,0±75,3	233,1±74,4
Karşılama (%)		%71,4	%79,4	%75,7	%81,2
Fosfor (mg)	550	782,4±298,1	982,4±227,7	974,1±275,3	930,0±281,4
Karşılama (%)		%134,9	%166,4	%160,7	%172,4
Demir (mg)	11	8,0±3,5	8,8±2,0	9,0±3,7	7,9±2,7
Karşılama (%)		%73,6	%85,5	%80,0	%83,6
Çinko (mg)	E: 9,4 K: 7,5	7,9±5,3	8,7±2,2	9,0±3,2	8,1±2,2
Karşılama (%)		%87,6	%104,1	%107,7	%105,3

*Karşılama yüzdesi referans alt sınırına göre hesaplanmıştır.

6.8. Katılımcıların Biyokimyasal Bulguları

Bireylerin başlangıç (0) ve 4. haftanın sonundaki kan bulgularına ait sonuçlar ile 0-4. hafta arasındaki ortalama fark Tablo.6.8.1'de gösterilmiştir. Buna göre, tüm kan bulguları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05). Kan bulguları incelendiğinde, AKŞ değerinin tüm gruplarda farklı oranlarda azaldığı; bu azalmanın biberiye ve lipozom gruplarında anlamlı olduğu görülmüştür (p<0,05). HbA1c değerlerinde gruplarda anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (p>0,05). Serum insülin düzeylerinin kontrol ve yoğurt grubunda azaldığı, biberiye ve lipozom grubunda arttığı görülmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Dört haftalık takibin sonunda HOMA-IR değerlerinde de azalma görülmüş olup, bu değişim anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 6.8.1. Başlangıç ve 4.haftadaki değerler ile 0-4.hafta arasındaki ortalama fark değerleri

		0	**4.Hafta**	**0-4.Hafta**	p^2
AKŞ (mg/dL)	Kontrol	99,54±9,45	97,58±9,69	-3,58±9,55	0,13
	Yoğurt	100,18±10,48	97,05±12,43	-3,39±10,41	0,23
	Biberiye	102,58±13,62	95,36±12,99	-7,00±10,23	**0,001**
	Lipozom	105,50±14,51	95,93±10,64	-8,60±9,68	**0,001**
	p^1	0,52			
HbA1c (%)	Kontrol	5,97±0,27	5,87±0,35	-0.09± 0.21	0,15
	Yoğurt	5,98±0,30	5,85±0,23	-0,11±0.21	0,14
	Biberiye	5,98±0,24	5,97±0,24	-0.04±0.13	0,38
	Lipozom	6,06±0,34	5,94±0,43	-0.03±0.21	0,28
	p^1	0,85			
Serum insülin (mU/L)	Kontrol	12,72±6,64	10,31±4,11	-0,97±3,48	0,19
	Yoğurt	12,10±7,80	13,00±4,91	-0,41±9,15	0,85
	Biberiye	11,74±5,50	13,47±6,65	0,10±5,99	0,97
	Lipozom	12,38±7,45	11,57±4,75	0,18±3,62	0,61
	p^1	0,94			
HOMA-IR	Kontrol	3,13±1,89	2,47±1,03	-0,26±0,96	0,28
	Yoğurt	2,93±2,03	3,16±1,52	-0,12±2,62	1,00
	Biberiye	3,08±1,72	3,23±1,69	-0,02±1,67	0,98
	Lipozom	3,16±2,08	2,76±1,26	-0,18±1,18	0,97
	p^1	0,89			

AKŞ: Açlık kan şekeri, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin, HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi, *p^1: Kruskal Wallis testi, p^2: Wilcoxon testi*

Bireylerin kan lipit düzeyleri değerlendirildiğinde, anlamlı olmamakla birlikte, toplam kolesterol, LDL-kolesterol ve TG düzeyleri kontrol, biberiye ve lipozom gruplarında azalmış, yoğurt grubunda artmıştır (p>0,05). HDL-kolesterol değerleri ise kontrol grubunda anlamlı olarak düşmüş, biberiye grubunda artmıştır (p<0,05). Yoğurt ve lipozom gruplarında da anlamlı olmamakla birlikte, HDL düzeyleri düşmüştür (p>0,05).

Tablo 6.8.1. Başlangıç ve 4.haftadaki değerler ile 0-4.hafta arasındaki ortalama fark değerleri (devam)

		0	**4.Hafta**	**0-4. hafta**	***p*²**
Toplam Kolesterol (mg/dL)	Kontrol	212,19±42,80	200,26±44,75	-9,12±20,23	0,12
	Yoğurt	199,57±29,53	208,35±36,10	3,17±25,32	0,89
	Biberiye	198,54±42,75	192,78±35,48	-2,04±21,54	0,77
	Lipozom	213,56±30,88	213,92±17,54	-4,50±21,52	0,61
	*p*¹	0,41			
LDL-kolesterol (mg/dL)	Kontrol	130,08±37,49	125,21±40,24	-4,29±19,85	0,67
	Yoğurt	120,76±24,58	129,15±27,07	3,39±24,29	0,74
	Biberiye	123,96±35,81	119,87±31,05	-2,39±19,65	0,54
	Lipozom	135,40±30,09	139,25±17,66	-0,33±19,33	0,92
	*p*¹	0,49			
HDL-kolesterol (mg/dL)	Kontrol	51,22±11,16	49,58±11,07	-2,50±4,68	**0,032**
	Yoğurt	53,33±11,75	50,40±11,43	-0,39±4,20	0,72
	Biberiye	49,73±16,17	49,09±15,13	2,30±4,76	**0,041**
	Lipozom	51,63±9,95	52,00±8,10	-0,67±5,23	0,84
	*p*¹	0,68			
Trigliserit (mg/dL)	Kontrol	140,44±67,78	127,42±70,06	-11,44±40,57	0,25
	Yoğurt	128,95±52,80	147,40±60,69	2,61±37,30	0,59
	Biberiye	124,31±55,39	118,65±43,98	-10,65±52,26	0,32
	Lipozom	135,67±50,06	113,42±33,13	-17,33±42,32	0,30
	*p*¹	0,86			

LDL-kolesterol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL-kolesterol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, *p*¹: Kruskal Wallis testi, *p*²: Wilcoxon testi

Çalışmanın sonunda tüm katılımcıların CRP düzeylerinde anlamlı olmasa da azalma görülmüştür (p>0,05). ALT düzeyleri tüm hastalarda düşmüş; bu değişim kontrol ve lipozom gruplarında anlamlı olmuştur (p<0,05). ALT ve GGT değerlerinde değişim görülmekle birlikte bu farklılık istatistiksel olarak önemli değildir (p>0,05). Kreatinin düzeyi sadece lipozom grubunda önemli derecede azalmıştır (p<0,05).

Tablo 6.8.1. Başlangıç ve 4.haftadaki değerler ile 0-4.hafta arasındaki ortalama fark değerleri (devam)

		0	4.Hafta	0-4.Hafta	p^2
CRP (mg/L)	Kontrol	2,66±1,93	3,03±3,45	-0,24±2,31	0,49
	Yoğurt	4,65±4,37	4,05±3,62	-1,08±3,21	0,30
	Biberiye	3,39±4,13	3,14±4,08	-0,44±1,03	0,15
	Lipozom	4,37±6,04	2,50±2,28	-1,08±3,37	0,24
	p^1	0,48			
ALT (U/L)	Kontrol	27,24±22,25	18,37±8,75	-5,69±12,45	**0,013**
	Yoğurt	27,13±24,49	24,05±11,64	-4,45±17,98	0,34
	Biberiye	20,56±11,65	18,60±7,58	-2,88±8,24	0,14
	Lipozom	27,31±19,90	23,73±16,15	-3,93±6,19	**0,018**
	p^1	0,50			
AST (U/L)	Kontrol	22,32±9,70	18,61±5,26	-1,20±4,60	0,11
	Yoğurt	22,30±10,51	21,05±5,11	-1,75±8,42	0,57
	Biberiye	17,44±5,64	18,20±5,28	0,54±5,41	0,71
	Lipozom	21,13±10,25	20,60±8,09	-0,73±4,03	0,75
	p^1	0,12			
GGT (U/L)	Kontrol	20,08±11,18	14,89±8,01	-2,13±7,88	0,47
	Yoğurt	28,21±18,73	27,05±17,07	-2,56±15,76	0,75
	Biberiye	22,79±13,96	21,14±11,98	-1,33±5,62	0,18
	Lipozom	34,86±40,60	26,14±19,03	-2,08±13,70	0,27
	p^1	0,42			
Kreatinin (mg/dL)	Kontrol	0,86±0,17	0,85±0,14	-0,02±0,09	0,46
	Yoğurt	0,82±0,14	0,81±0,14	0,01±0,09	0,45
	Biberiye	0,79±0,12	0,80±0,12	0,00±0,09	0,94
	Lipozom	0,79±0,14	0,73±0,12	-0,05±0,08	**0,047**
	p^1	0,59			

CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, p^1: Kruskal Wallis testi, p^2: Wilcoxon testi

6.9. Lipidomik Analiz Sonuçları

Çalışmamızda yoğurt grubu ile lipozom grubunun lipidomik bulguları değerlendirilmiştir. Buna göre her iki iyonizasyon modunda (pozitif ve negatif) tekrar edilen lipit türleri çıkarıldıktan sonra, toplam 1122 lipit türü tanımlanmıştır. Trigliseritler (TG) en bol bulunan lipit sınıfı olmuş, bunu fosfatidilkolinler (PC), fosfatidiletanolaminler (PE) ve seramidler (Cer) takip etmiştir. Ayrıca sfingomiyelinler (SM), fosfatidilserinler (PS), fosfatidilinositoller (PI), digliseritler (DG) ve serbest yağ asitleri (SYA) dahil olmak üzere diğer lipit sınıfları da tanımlanmıştır. Plazmada tespit edilen lipit sınıflarının dağılımı Tablo 6.9.1'de gösterilmiştir. Temel lipit sınıflarına ek olarak açilkarnitinler, kolesterol esterler, kardiyolipinler gibi çok sayıda lipit sınıfı da tespit edilmiş olup, her biri daha az sayıda tür içerdiklerinden "Diğer lipit sınıfları" kategorisinde gösterilmiştir.

Tablo 6.9.1. Katılımcıların lipidomik profilinde tespit edilen lipit sınıfları

Lipit sınıfı	**Kısaltma**	**Lipit tür sayısı**
Trigliserit	TG	136
Fosfatidilkolin	PC (LPC ve eter-PC dahil)	110
Fosfatidiletanolamin	PE (LPE dahil)	70
Seramid	Cer	60
Sfingomiyelin	SM	43
Fosfatidilserin	PS	39
Fosfatidilinositol	PI	20
Digliserit	DG	26
Serbest yağ asitleri	FA	40
Diğer	…	578
	Toplam	**1122**

Tablo 6.9.2'de, çalışmanın sonunda yoğurt ve lipozom gruplarında lipidomik profilde gözlemlenen değişiklikler verilmiştir. Yoğurt grubunda PC sınıfından yalnız bir lipit türünde (PC(14:1/22:2)) anlamlı bir artış görülmüştür ($p>0,05$). Lipozom grubunda ise fosfatidilkolin [PC(O-16:0/20:5)], sfingomiyelin [SM(d18:2/24:2)] ve fosfatidik asit [PA(18:1/22:2)] türleri artarken, fosfatidilserin [PS(18:0/20:4)] ve fosfatidilinositol [PI(18:1/22:2)] türleri azalmıştır.

Tablo 6.9.2. Yoğurt ve lipozom gruplarında müdahale sonunda değişen lipit türleri

Grup	Lipit sınıfı	Lipit türü	Moleküler formül	p	Değişim
Lipozom	PA	PA(18:1/22:2)	$C_{43}H_{79}O_8P$	0,033	↑
	SM	SM(d18:2/24:2)	$C_{47}H_{89}N_2O_6P$	0,026	↑
	PC	PC(O-16:0/20:5)	$C_{44}H_{80}NO_7P$	0,032	↑
	PS	PS(18:0/20:4)	$C_{44}H_{78}NO_{10}P$	0,022	↓
	PI	PI(18:1/22:2)	$C_{49}H_{89}O_{13}P$	0,019	↓
Yoğurt	PC	PC(14:1/22:2)	$C_{44}H_{82}NO_8P$	0,009	↑

*Lipidomik analizlerde müdahale öncesi ve sonrası lipit düzeyleri karşılaştırılmış; her lipit türü için log2 fold change ve *p* değerleri hesaplanmıştır. $p<0,05$ olan lipit türleri değişim gösteren lipitler olarak değerlendirilmiştir. PA: Fosfatidik asit, SM: Sfingomiyelin, PC: Fosfatidilkolin, PS: Fosfatidilserin, PI: Fosfatidilinositol.

7. TARTIŞMA

Prediyabet glikoz homeostazının bozulduğu ara metabolik durumu temsil eder. T2DM gelişimini tetikleyen önemli bir etmen olmasının yanı sıra, kardiyovasküler hastalıklar, felç ve kanser için de bağımsız bir risk faktörüdür (123,124). Bozulmuş lipit metabolizması ve düşük dereceli kronik inflamasyon prediyabetin patofizyolojisinde önemli rol oynayan temel mekanizmalardır. Bununla birlikte, lipit kaynaklı oksidatif stres metabolik bozuklukların ilerlemesine katkıda bulunabilir (125). Bu nedenle prediyabette altta yatan metabolik değişikliklerin daha kapsamlı değerlendirilmesinde lipit metabolizmasının incelenmesi önemlidir.

Bu çalışmada 30 gün boyunca besin yoluyla alınan biberiye ve lipozomal sulu ekstresinin prediyabetli bireylerde antropometrik ölçümler, kan bulguları ve lipidomik değişimler üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Aynı zamanda biberiyenin potansiyel biyolojik etkilerini belirlemek amacıyla sulu ve etanollü ekstreleri ile lipozomal biberiyenin HPLC ile fenolik profili tanımlanmış ve dört farklı yöntemle antioksidan aktiviteleri incelenmiştir.

7.1. Biberiye Ekstraktlarının Fenolik Profilinin Değerlendirilmesi

Literatürde karnosik asitin en fazla bulunduğu bitkinin biberiye olduğu bildirilmektedir. Yetiştiği bölge ve türüne bağlı olarak kurutulmuş biberiye yapraklarının kuru ağırlığının yaklaşık %4-10'unu karnosik asit oluşturabilir. Biberiyenin güçlü antioksidan özellikleri çoğunlukla karnosik asite atfedilir (69).

Bu çalışmada üç farklı biberiye ekstresinin HPLC ve antioksidan analiz sonuçları değerlendirilmiştir. Buna göre her üç biberiye ekstresinde de en fazla bulunan bileşiklerin sırasıyla karnosik asit + karnosol, rosmarinik asit ve ferulik asit olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular literatürle uyumluluk göstermektedir (75). Çalışmamızın bulgularına paralel olarak, yapılan bir çalışmada etanolik biberiye ekstresinde temel bileşenin karnosik asit ve karnosol olduğu bildirilmiştir (81). Tunus'ta yapılan bir çalışmada, biberiyede en bol bulunan fenolik bileşiklerin sırasıyla karnosik asit, rosmarinik asit, karnosol ve hesperidin olduğu tespit edilmiştir (72).

Ana biyoaktif bileşenlere ilave olarak çalışmamızda klorojenik asit, gentisik asit, p-hidroksibenzoik asit ve kafeik asit gibi diğer fenolik asitler de nispeten düşük miktarlarda tespit edilmiştir. Bu fenolik bileşikler, biberiyenin genel antioksidan

profiline katkıda bulunması bakımından önemlidir. Çalışmamızın bulgularıyla tutarlı olarak, bir çalışmada bu bileşiklerin biberiye sulu özütünde daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmiştir (53).

Araştırmamızda ekstraksiyon ve formülasyon yöntemine bağlı olarak, aktif maddelerin konsantrasyonlarında farklılıklar tespit ettik. Çalışmamızda HPLC analiziyle belirlendiği üzere, karnosik asit ve rosmarinik asit miktarlarının lipozomal formülasyonda en yüksek, sulu ekstraktta ise en düşük olduğunu bulduk. Bu durum, biberiye fenoliklerinin suda daha düşük çözünürlüğe sahip olmasıyla açıklanabilir. Ekstraksiyon yöntemine göre biberiyeden antioksidan veriminin araştırıldığı bir çalışmada biberiyenin sıcak sulu ekstraktında karnosol ve karnosik asit miktarının diğer çözücülere kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu fenolik maddelerin %70 etanol çözücüsünde daha yüksek miktarlarda elde edilebileceği belirtilmiştir (110). Bununla birlikte, lipozomal formülasyon sulu ekstrakt şeklinde hazırlanmış olmasına rağmen, karnosik asit miktarının diğer ekstraktlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum, lipozomal formda enkapsüle edilen fenolik bileşiklerin bozunma hızının yavaşlaması, stabilite ve çözünürlüklerinin artmasıyla ilişkili olabilir (108).

Karnosik asit, karnosol ve rosmarinik asit biberiyenin antioksidan kapasitesine büyük ölçüde katkı sağlayan başlıca fenolik bileşenleridir. Lipozomal formülasyonda bu bileşiklerin daha yüksek konsantrasyonlarda bulunması, lipozomal enkapsülasyonun fenolik metabolitlerin stabilitesini artırmasıyla ilişkili olabilir. Bu durumun da lipozomal formülasyonda gözlemlenen yüksek antioksidan aktivite ve lipozom grubunda ortaya çıkan metabolik iyileşmelere katkı sağlamış olabileceği düşünülmektedir.

7.2. Biberiye Ekstraktlarının Antioksidan Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, biberiye ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri DPPH, FRAP, ABTS ve CUPRAC yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Çalışmamızda tüm biberiye özlerinin antioksidan aktivite gösterdiği; ancak lipozomal sulu biberiye özütünün en yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar özellikle DPPH, FRAP ve ABTS yöntemlerinde daha belirgindir.

Araştırmamızda lipozomal ve etanolik ekstraktların çok yüksek serbest radikal temizleme kapasitesine sahip olduğu gözlenmekle birlikte, sulu lipozomal formülasyonun etanolik ekstrakttan daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu tespit ettik. Bu durum, HPLC sonuçlarına paralel olarak, aktif bileşenlerin daha iyi korunmuş ve lipozomal formülasyonda etkinliklerinin artmış olabileceğini düşündürmektedir (126). Çalışmamızın bulgularına benzer şekilde, Jahanfar ve ark. (25) lipozomal biberiyenin DPPH ve FRAP testlerinde serbest formuna göre daha iyi antioksidan etkilere sahip olduğunu bildirmiştir. Hızır Kadı (108) yaptığı çalışmada, lipozom ile enkapsüle edilen arı polenindeki biyoaktif bileşiklerin daha iyi korunduğunu ve biyoyararlılığının arttığını bildirmiştir. Aynı çalışmada, arı poleninin toplam antioksidan kapasite ile toplam fenolik ve flavonoid içeriklerinde de artış gözlenmiştir. Başka bir çalışmada, biberiye polifenol lipozomlarının in vitro antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteyi artırdığı bulunmuştur (23). Benzer şekilde, yapılan bir araştırmada lipozomal kahve formülasyonlarının serbest kahve ekstraktına göre antioksidan kapasitesinin iki kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (126).

Çalışmamızda %70 etanollü biberiye ekstraktının %100 sulu ekstrakttan daha iyi antioksidan aktivite gösterdiğini gözlemledik. Benzer şekilde bir diğer çalışma, etanollü biberiye özütünün DPPH testinde yüksek serbest radikal temizleme aktivitesine sahip olduğunu ve insan prostat kanseri hücre hatları üzerinde güçlü antiproliferatif etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (81). Ancak, Tlili ve ark. (53) sulu biberiye özütünün DPPH, FRAP ve CUPRAC analizlerinde yeşil çay ve kekik özütlerine kıyasla daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Benzer şekilde başka bir çalışmada, sulu biberiye özütü, DPPH ve ABTS radikallerine karşı yüksek serbest radikal temizleme kapasitesi göstererek güçlü bir antioksidan etki sergilemiştir (127). Karnosik asit ve karnosolün tersine rosmarinik asit sulu ortamda daha iyi çözünme özelliği gösterir (110). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, %70 etanollü ortamın hem polar hem de polar olmayan bileşenleri ekstrakte etme kapasitesini artırdığı söylenebilir.

Biberiyenin temel fenolik bileşenlerinden biri olan rosmarinik asit toplam antioksidan aktiviteye katkıda bulunur. Önceki çalışmalarda DPPH deneylerinde yüksek antioksidan aktivite gösterdiği, hücresel glutatyon seviyelerini artırdığı ve karaciğer hücrelerinde lipit peroksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir (128).

Antioksidan aktivite analizleri biberiyenin, özellikle lipozomal formunun in vitro koşullarda serbest radikalleri etkili bir şekilde uzaklaştırdığını göstermektedir. Bu veriler, biberiyenin oksidatif stresle ilişkili metabolik hastalıkların önlenmesi veya yönetiminde potansiyel koruyucu etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

7.3. Katılımcıların Demografik Verilerinin ve Yaşam Tarzının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda örneklemin çoğunluğunu kadınlar (%82,2) oluşturmaktadır. Benzer şekilde prediyabet ve yeni tanı almış T2DM hastalarının takip edildiği geniş ölçekli bir kohort çalışmasında da kadın katılımcı oranının %72,0 olduğu bildirilmiştir (129). Çalışmamızda erkek katılımcı sayısının nispeten az olması nedeniyle, elde edilen bulguların erkek popülasyonlarına genellenebilirliğini sınırlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Obezite ve hipertansiyon prediyabete eşlik eden metabolik hastalıklardır (124). Bu çalışmada prediyabetli hastaların %22,8'inde hipertansiyon varlığı saptanmıştır. Aynı zamanda kadınların %67,5'i, erkeklerin %50'si şişmandır. Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kadınlar arasında obezite ve prediyabetin daha yaygın olduğu bildirilmiştir (130,131). Her iki durum birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki katılımcı profili prediyabetin klinik tablosu ile uyumluluk göstermektedir.

Birinci derece akrabalarda diyabet varlığı prediyabet ve T2DM açısından önemli bir risk faktörüdür (2). Çalışmamızda katılımcıların önemli bir kısmında ailede diyabet öyküsü belirlenmiş olup, anne tarafında daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada T2DM hastalarının (n=40) %70'inin birinci derece akrabalarında diyabet varlığı bildirilmiştir (22).

Hastaların büyük çoğunluğu günde iki ana ve bir ara öğün tüketmektedir. Bununla birlikte gece ara öğünü yapanların oranı oldukça yüksek olup en sık tüketilen besinler sırayla kuruyemiş, hamur işi ve meyvedir. Özellikle yüksek yağ ve şeker içeriğinden dolayı hamur işi tüketiminin gece ara öğününde yaygın olması glisemik yükün artmasında ve glikoz homeostazının bozulmasına zemin hazırladığı düşünülmektedir (132).

Bununla birlikte, düzenli egzersiz yapanların oranı (%33,3) nispeten düşüktür. Fiziksel aktivite yetersizliği T2DM gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğundan, ADA ağırlık kaybı hedeflemeksizin haftada 150 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite yapmanın T2DM riskini %44 oranında azalttığını belirtmiştir (33). Çalışmamızda düzenli egzersiz yaptığını ifade edenlerin haftalık egzersiz süresi 299 dakika olarak bulunmuştur.

Bu araştırmaya katılan prediyabetli bireylerin yaş ortalaması 49,6±9,8 olarak tespit edilmiştir. Yaş diyabet için tek başına güçlü bir risk faktörü olduğundan, ADA ek herhangi bir risk taşımayan tüm yetişkinlerde dahi 35 yaşından itibaren diyabet ve prediyabet taraması önermektedir (2). Literatürde prediyabetin normal glikoz düzeyine sahip yetişkinlere göre daha fazla sağlık yükü oluşturduğu belirtilmektedir. Buna göre, prediyabetli bireylerde sağlıklı insanlara göre kardiyometabolik risk (obezite, hipertansiyon, fiziksel inaktivite, sedanter yaşam ve subklinik ateroskleroz gibi) daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca prediyabetin oluşturduğu sağlık yükünün yaklaşık 14 yıllık (T2DM'de 32 yıllık) yaşlanmaya eşdeğer olduğu bildirilmiştir (133). Ek olarak, yaşlanma ile birlikte oksidatif stres ve düşük dereceli kronik inflamasyonda artış, bu metabolik tablonun kötüleşmesinde bir diğer etmendir (42). Katılımcıların genel sağlık profili birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda belirlenen yüksek obezite prevalansı, ailede diyabet öyküsü, yaş ortalaması, fiziksel aktivite yetersizliği ve hipertansiyon varlığı ile benzerlik gösterdiği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda katılımcıların büyük çoğunluğunun biberiyeyi tanımasına rağmen, daha önce hiç kullanmayanların oranı oldukça yüksektir. Bu sonuçlar araştırmamızın örnekleminde biberiye kullanımının yaygın olmadığını göstermektedir. Çalışmamızın bulgularına benzer olarak, Kayseri ilinde kadınların baharat kullanımına ilişkin alışkanlıklarının incelendiği araştırmada (n=198) katılımcıların %84,3'ünün biberiyeyi mutfakta hiç kullanmadığı bildirilmiştir (65). Ankara ilinde toplumun baharat tüketim alışkanlıklarını inceleyen güncel bir araştırmada (n=407) biberiyeyi hiç kullanmayanların veya ayda 1 kez kullananların oranı yüksek bulunmuştur (%64,3) (134).

Çalışmamızda katılımcıların yoğurt tüketim alışkanlıkları değerlendirildiğinde, yoğurdun günlük beslenmede yaygın olarak tüketilen bir süt ürünü olduğu görülmüştür. Bu çalışmada katılımcıların önemli bir kısmının her gün, haftada 5-6 kez ve gün aşırı olmak üzere sıklıkla yoğurt tükettiği bulunmuştur. Ortalama günlük yoğurt tüketimi ise 132,8 ± 126,0 g olarak hesaplanmıştır. Ülkemizde yetişkinler arasında yoğurt tüketimi süte göre daha fazla tercih edilmektedir (117). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'na (135) göre Türk toplumunun yaklaşık yarısının her gün veya haftanın 5-6 günü yoğurt tükettiği rapor edilmiştir. Araştırmaya göre günlük ortalama yoğurt tüketimi 19-64 yaş grubu için 127,3±121,33 g (erkek) ve 100,6±105,90 g (kadın) olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde, Türkiye'de üniversite öğrencileriyle yapılan bir çalışmada yoğurdun en çok tercih edilen fermente süt ürünü olduğu ve en fazla akşam öğününde tüketildiği bulunmuştur. Aynı çalışmada katılımcıların önemli bir kısmının yoğurdu sevmeleri ve sağlıklı bulmaları nedeniyle tercih ettikleri bildirilmiştir (136). Örneklemimizdeki katılımcıların büyük çoğunluğu tam yağlı yoğurt tercih etmektedir.

7.4. Katılımcıların Besin Alımının Değerlendirilmesi

Çalışma süresince özellikle kontrol, yoğurt ve lipozom gruplarında enerji (kkal) ve karbonhidrat (g) alımında azalma gözlenmiştir. Bu sonucun, çalışma başlangıcında katılımcılara TÜBER önerileri doğrultusunda sağlıklı beslenme önerilerinin sunulmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda prediyabetli bireylerde süreç içinde beslenme farkındalığının artması, sık aralıklarla takip edilmeleri, beslenme kayıtlarının düzenli olarak alınması da enerji alımındaki azalmanın olası nedenleri arasında düşünülebilir. Bununla birlikte, çalışmanın sonunda kontrol, biberiye ve lipozom gruplarının karbonhidrat alımları (g) 130 g sınırının altında kalmıştır (117). Bu sonuçlar, katılımcıların akşam ara öğününde dahi tüketilen basit karbonhidrat kaynağı olan hamur işi tüketiminin azalmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, toplam karbonhidrat alımının azalmasına karşın lif (g) alımında hiçbir grupta değişiklik olmaması, kompleks karbonhidratların beslenmeye dahil edilmediği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca, lif alımı tüm gruplarda çalışma boyunca önerilen posa alımının altında seyretmiştir (117, 137).

Protein alımı 2.haftanın sonunda biberiye ve lipozom gruplarında değişiklik göstermiş olsa da çalışma sonunda gruplardaki farklılık önemli değildir. Proteinin enerjiden gelen yüzdesindeki artış karbonhidrat alımının azalmasıyla ilişkili görülmektedir. Grupların toplam yağ alımları da süreç boyunca benzer kalmıştır.

Hastaların makro besin öğelerinden gelen enerji dağılımları TÜBER önerileri doğrultusunda incelendiğinde, enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesinin özellikle biberiye ve lipozom gruplarında önerilerin altında olduğu, yağdan gelen enerji yüzdesinin ise başta lipozom grubu olmak üzere tüm gruplarda önerilerin çok üstünde olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, katılımcıların beslenme örüntülerinin yüksek yağlı yiyeceklerden oluştuğunu düşündürmektedir.

Kolesterol alımı süreç boyunca gruplarda değişiklik göstermemiştir. Bununla birlikte, başlangıçta yoğurt ve lipozom grubunun kolesterol alımı 300 mg'ın üstünde iken, çalışmanın sonunda tüm gruplarda bu seviyenin altında kalmıştır. Prediyabette kalp damar hastalığının önemli olduğu göz önünde bulundurulduğunda, kan kolesterol seviyesinin kontrol altında alınması açısından kolesterol alımının ideal aralıkta kalması önemlidir. 11 prospektif kohort çalışmasının incelendiği bir meta-analizde yüksek kolesterol alımı yüksek T2DM riski ile ilişkili bulunmuştur (117,138).

Çalışma süresince tüm gruplarda çeşitli yağ asidi alımları (DYA, TDYA, ÇDYA, omega-3, omega-6, LA, ALA, oleik asit) sabit kalmıştır. Bu durum, bu çalışmada gözlenen biyokimyasal ve lipidomik değişimlerin yalnızca diyet alımıyla açıklanamayacağını düşündürmektedir.

Mikro besin öğeleri alımları incelendiğinde, büyük çoğunluğunda (A vitamini, E vitamini, tiamin, riboflavin, niasin, B6 vitamini, folat, B12 vitamini ile magnezyum, sodyum, potasyum ve demir) anlamlı bir değişiklik saptanmaması, katılımcıların genel beslenme örüntülerinde önemli bir değişiklik olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, C vitamini alımlarının biberiye ve lipozom gruplarında artması, çalışmanın başında verilen beslenme önerileri doğrultusunda bu gruplarda taze sebze ve meyve tüketiminin artmasıyla ilişkili olabilir. Bu bulgulara benzer olarak, Akbari ve ark. (95) yaptığı çalışmada biberiye alımının 8 hafta boyunca 4 g/gün biberiye alımının enerji (kkal) alımını azalttığı; ancak karbonhidrat (g), protein (g), yağ (g), DYA, TDYA, ÇDYA, kolesterol, lif ile A, C ve D vitaminleri, magnezyum ve selenyum alımlarında

herhangi bir değişikliğe sebep olmamıştır. Bununla birlikte, aynı çalışmada B12 vitamini ve folat alımlarında düşüş; E vitamini ve selenyum alımlarında anlamlı bir artış tespit edilmiştir.

Kalsiyum, fosfor ve çinko alımlarında gruplar bazında tutarlı olmayan değişimler vardır. Yoğurt ve biberiye grubunda kalsiyum alımının artması, çalışma süresince süt ve süt ürünleri tüketiminin artmasıyla ilişkili olabilir; ancak bu artış yoğurt tüketen lipozom grubunda görülmemiştir. Fosfor ve çinko alımının sadece biberiye grubunda artması bu grupta gözlenen protein alımındaki artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

7.5. Katılımcıların Antropometrik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda 4.haftanın sonunda tüm gruplarda katılımcıların vücut ağırlığında anlamlı bir düşüş olmuştur. Bu durum, çalışmanın başında tüm katılımcılara verilen sağlıklı beslenme önerileri doğrultusunda enerji ve karbonhidrat alımındaki azalmayla ilişkili olabilir. Bununla birlikte, yağ yüzdesi ve kütlesinde önemli bir değişim olmaması gözlenen ağırlık kaybının yağ dokusundan kaynaklanmadığı şeklinde yorumlanabilir. İran'da yapılan randomize çift körlü bir çalışmada non-alkolik karaciğer yağlanması olan hastalar (n=118) 2 gruba ayrılmış ve 8 hafta boyunca takip edilmiştir. Her iki gruba da süreç boyunca düşük kalorili diyet verilerek ve 150 dk/hafta fiziksel aktivite önerilerek müdahale grubundan öğle ve akşam yemeklerinden yarım saat önce 2 g (toplam 4 g/gün) biberiye tozu tüketmeleri istenmiştir. Kontrol grubuna ise plasebo ürünü (yeşille renklendirilmiş nişasta tozu) verilmiştir. Çalışmanın sonunda her iki grupta da vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresinde azalma olduğu; ancak biberiye grubunun istatistiksel bir üstünlük oluşturmadığı bildirilmiştir (95). Bu durum, çalışmamızdaki genel ağırlık kaybı ile uyumludur. Meksika'da yaş ortalaması 56,3 ± 9,97 olan 40 T2DM hastasıyla yapılan çalışmada 90 gün boyunca hastalara 2 g/gün biberiye tozu verilmiş ve 1 L sıcak suda demlenerek çay olarak gün boyunca içmeleri istenmiştir. Hastaların vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (22).

Bel çevresi, abdominal yağlanmanın ve metabolik riskin önemli göstergelerinden biridir. DSÖ bel çevresinin kadınlarda ≥80 cm, erkeklerde ≥94 cm olmasını metabolik risk ile; kadınlarda ≥88 cm, erkeklerde ≥102 cm olmasının ise yüksek metabolik risk

ile ilişkilendirmektedir (120). Bizim çalışmamızda katılımcıların ortalama bel çevresi ölçümü tüm gruplarda 88 cm'nin üzerinde olup, bu durum yüksek metabolik risk altında olduklarını göstermektedir. Araştırmanın 4. haftasında bel ve kalça çevresi ölçümlerinde gruplarda genel bir düşüş görülmüştür.

DSÖ bel-kalça oranı için yüksek metabolik risk değerini erkeklerde ≥0,90, kadınlarda ≥0,85 olarak belirlemiştir (120). Çalışma sonunda gruplardaki bel-kalça oranları 0,87 ile 0,89 arasında değişmektedir. Örneklemin büyük çoğunluğunu kadınların oluşturduğu göz önünde bulundurulduğunda, katılımcılarda abdominal yağlanmanın, dolayısıyla metabolik hastalık riskinin yüksek olduğu görülmektedir. Bizim araştırmamızda süreç boyunca bel/kalça oranı değişmemiştir. Meksika'da oral antidiyabetik tedavisi alan T2DM'li bireylerde biberiye çayı tüketiminin (2 g/L) bel ve kalça çevresi ölçümlerinde önemli bir düşüş sağladığı, fakat bel/kalça oranlarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (22).

7.6. Katılımcıların Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi

Araştırmamızda AKŞ değeri tüm gruplarda düşme eğiliminde olsa da yalnızca biberiye ve lipozom gruplarındaki düşüşler anlamlıdır. Serum insülin ve HOMA-IR düzeylerinde gruplarda anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Mısır'da yaşları 20-57 arasında değişen 48 kadın ve erkek bireyde yapılan çalışmada 8 hafta boyunca farklı dozlarda (2, 5 ve 10 g/gün) biberiye tozu alımının hiperglisemi ve dislipidemi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Özellikle 5 ve 10 g/gün tüketimde AKŞ değerinde sırasıyla %15,74 ve %18,25 düşüş tespit edilmiştir (21). Başka bir çalışmada üç ay boyunca oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte 2 g/L biberiye çayı tüketiminin T2DM hastalarında AKŞ değerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmamakla birlikte HbA1c (%9,09'dan %7,72'ye) ve HOMA-IR değerlerinde (2,29'dan 1,12'ye) önemli bir azalma sağladığı raporlanmıştır (22). Akbari ve arkadaşlarının non-alkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, düşük kalorili diyetle birlikte biberiye tozu kullanımının (4 g/gün, 8 hafta) AKŞ, serum insülin ve HOMA-IR değerlerinde önemli iyileşme sağlamakla birlikte sonuçların kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir (95).

Oral antidiyabetik tedavisi alan 40 T2DM hastası ile ilaç kullanmayan 10 sağlıklı bireye 8 hafta boyunca sabah, öğle ve akşam öğünlerinden sonra 1'er gram olacak

şekilde toplam 3 g/gün biberiye tozu kapsülü verilmiştir. Çalışmanın sonunda T2DM hastalarında AKŞ değerlerinde %18-23 azalma, HbA1c değerlerinde ise %16-23 azalma tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada biberiye almayan diyabetik kontrol grubunun bulunmaması gözlemlenen etkilerin yalnızca biberiye takviyesine atfedilmesini sınırlandırmaktadır. Aynı çalışmada, sağlıklı olarak tanımlanan bireylerde HbA1c düzeylerinde %6,4'ten %6,1'e düşüş gözlemlenirken, AKŞ düzeylerinde de %14'lük önemli bir azalma kaydedilmiştir (139).

HbA1c 8-12 haftalık ortalama kan şekerini yansıttığından, müdahale gruplarında anlamlı farklılık görülmemesi araştırma süresinin kısa olmasıyla ilişkili olabilir (140). Serum insülin ve HOMA-IR düzeylerinden herhangi bir değişiklik olmaması çalışma süresinin ve kullanılan dozun insülin direnci üzerinde olumlu etki göstermek için yeterli olmadığını düşündürmektedir. Yapılan bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışması T2DM hastalarında birçok bitki veya baharat müdahalesinin insülin direnci veya HbA1c değerlerinde anlamlı değişikliğe yol açmadığını bildirmiştir (141). Hayvan çalışmalarındaki sonuçlar ise tutarsızlık göstermektedir (19).

Mevcut çalışmada enerji ve karbonhidrat alımları biberiye dışındaki gruplarda düşüş göstermiş olmasına rağmen, biberiye grubundaki AKŞ düşüşü dikkate değer bir bulgudur. Bu durum, biberiyenin diyet faktörlerinden bağımsız olarak glikoz metabolizması üzerindeki potansiyel düzenleyici etkileriyle ilişkili olabilir. Özellikle HPLC ve antioksidan bulgularımızda gözlenen karnosik asit, karnosol ve rosmarinik asit başta olmak üzere biberiye polifenollerinin yüksek antioksidan özelliği ROS kaynaklı oksidatif stresi azaltarak glikoz homeostazını iyileştirmiş olabileceğini düşündürmektedir. Biberiyenin oksidatif stresi azaltması yoluyla AMPK aktivasyonu, GLUT 4 translokasyonu ve dolayısıyla diğer hücrelerde glikoz kullanımının artması, hepatik glikoz üretimini azaltması veya bağırsaklarda karbonhidrat sindirimini ve emilimini yavaşlatması gibi mekanizmalarla gerçekleştirmiş olabilir (6,73,89).

Bu araştırmanın sonunda toplam kolesterol, LDL-kolesterol ve TG düzeylerinde anlamlı bir değişim olmamıştır. Bununla birlikte, HDL-kolesterol seviyesi kontrol grubunda düşerken, lipozom grubunda yükselmiştir. Dislipidemili hastalarda gerçekleştirilen bir araştırmada farklı miktarlarda biberiye tozu alımı (2, 5 ve 10 g/gün) toplam kolesterol ve TG seviyelerini önemli ölçüde düşürmüştür. Aynı çalışmada

LDL-kolesterol seviyelerinin özellikle 5 ve 10 g/gün tüketen gruplarda azaldığı; HDL-kolesterol seviyelerinin ise yalnızca 10 g/gün tüketen grupta yükseldiği tespit edilmiştir (21). Meksika'da biberiye çayının 3 ay boyunca kullanımı lipit profilinde herhangi bir değişikliğe sebep olmamıştır (22). Ürdün'de yapılan bir çalışmada biberiye alımının lipit profiline etkisini araştırmak amacıyla 45 T2DM hastasından ve 15 sağlıklı bireyden 4 hafta süresince (sabah, öğle ve akşam yemeklerinden sonra) toplam 3 g/gün biberiye tozu kapsülü almaları istenmiştir. Katılımcılardan müdahale boyunca normal beslenmelerine ve mevcut antidiyabetik ilaçlarına devam etmeleri istenmiştir. Toplam kolesterol, LDL-kolesterol ve TG seviyelerinde önemli düşüş, HDL-kolesterol seviyesinde ise anlamlı bir yükselme raporlanmıştır. Bununla birlikte, biberiye almayan diyabetik hastaların olmaması bu çalışmanın önemli sınırlılıklarından biridir (142).

Diğer çalışmalarla kıyaslandığında, bizim çalışmamızda serum kolesterol değerlerinde değişiklik görülmemesi kullanılan doz ve çalışma süresi ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte HDL-kolesterol seviyesinin kontrol grubunda düşüp biberiye grubunda yükselmesi dikkate değerdir. Prediyabet genellikle TG ve LDL-kolesterol seviyelerinin yüksek, HDL-kolesterol seviyesinin düşük olması ile karakterizedir (143). Oksidatif stres ve hiperglisemi durumunda LDL-kolesterol ve HDL-kolesterolün oksidasyonu ve glikasyonu diyabette ateroskleroz riskini artıran bir etmendir (144). Bu nedenle kontrol grubunda HDL-kolesterolün düşüş göstermesi fizyolojik olarak beklenen bir durumdur. HDL-kolesterol seviyelerindeki artış HDL-kolesterolünün yıkımının azalması ve sentezinin yapılmasıyla açıklanabilir. Bitkisel antioksidan maddelerin HDL-kolesterolün oksidasyonunu ve glikasyonunu önleyebileceği bildirilmiştir (144). Diğer taraftan bu artış lipit metabolizmasında kritik role sahip olan PPAR ve NR5A2 yolaklarının aktivasyonu ile de ilişkili olabilir. Özellikle PPAR-α HDL'nin ana protein bileşeni olan Apolipoprotein A-I (ApoA-I) sentezini artırırken, PPAR-γ aktivasyonu LXR ve ABCA1 ekspresyonunu artırarak hücrelerdeki kolesterolün ApoA-I'e aktarılmasını ve yeni HDL partiküllerinin oluşumunu desteklemektedir. NR5A2 ise HDL oluşumu, kolesterol taşınması ve kolesterolün safra asitlerine dönüştürülerek uzaklaştırılmasında görev alan genleri düzenlemektedir (19,51,144). Dolayısıyla tüm bu süreçler dolaşımdaki HDL-kolesterol seviyesinin artışına katkı sağlamış olabilir.

Müdahale süresince biberiyenin ve lipozomal biberiyenin karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini izlemek amacıyla ALT, AST, GGT ve kreatinin düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda biberiye ve lipozomal biberiye gruplarında bu parametrelerde olumsuz bir değişiklik gözlenmemesi, kullanılan dozların 4 haftalık beslenme müdahalesi boyunca karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerinde belirgin bir olumsuz etki oluşturmadığını ve iyi tolere edildiğini düşündürmektedir. İran'da non-alkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda (n=110), düşük kalorili diyete ilave olarak 4 g/gün biberiye kullanımı ALT, AST ve GGT düzeylerini önemli ölçüde azaltmıştır; ancak bulguların kontrol grubuyla benzer olduğu bildirilmiştir (95). Başka bir çalışmada estetik radyofrekans tedavisi uygulanan 19-50 yaş arasındaki 32 kadın 4 gruba ayrılmıştır. Müdahale gruplarına farklı dozlarda (100, 500 ve 1000 mg/gün) standardize biberiye ekstresi verilmiştir. Dört haftalık müdahalenin sonunda ALT, AST, GGT ve kreatinin düzeylerinde olumsuz bir değişim olmadığı gözlenmiştir. Araştırmacılar biberiye takviyesinin sağlıklı kadınlarda hepatik ve renal açıdan güvenli bir takviye olabileceğini belirtmiştir (87).

Bu araştırmada hem biberiye müdahalesinin kullanımını kolaylaştırmak amacıyla hem de metabolik etkileri nedeniyle yoğurt tercih edilmiştir. Literatürde süt ve süt ürünlerinin glisemik kontrol üzerindeki potansiyel yararlı etkileri mevcuttur. Süt ürünleri yüksek kaliteli protein sağlamasının yanında, biyoaktif peptidler, A vitamini, D vitamini, K2 vitamini, B grubu vitaminleri (özellikle B12 vitamini), kalsiyum, magnezyum, fosfor, potasyum ve iyot gibi mineralleri içermesiyle, ayrıca spesifik yağ asidi profili ve düşük glisemik indeksi nedeniyle sağlıklı beslenmede önemli bir besin grubudur. Yoğurt ise probiyotik bakteriler içermesi bakımından ek sağlık yararları sağlayabilir (145). Obez farelerde yapılan çalışmada yoğurt tüketiminin vücut glikoz homeostazını koruduğu, hepatik insülin direncini önlediği, karaciğer steatozunu ve inflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu etkilerin kısmen bağırsak mikrobiyotasındaki iyileşme (*Streptecoccus* türlerinde artış, zararlı suşlarda azalma) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın önemli bulgularından biri dallı zincirli hidroksi asit (branched chain hydroxy acids -BCHA) seviyelerinde artış olmasıdır. BCHA sütte tespit edilmeyen, sütün fermentasyonu sırasında oluşan ve yoğurtta yoğun olarak bulunan bir metabolittir. Aynı çalışmada BCHA'nın, karaciğer ve kas

hücrelerinde glikoz üretimini azaltarak ve glikoz alımını uyararak insülin hedef dokularında glikoz metabolizmasını doğrudan düzenleyebildiği gösterilmiştir (146).

Geniş çaplı prospektif çalışmalar ve meta-analizlerde 80-125 g/gün yoğurt tüketiminin T2DM gelişim riskini %14 azalttığı; daha yüksek tüketimin daha düşük T2DM ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (145). Prediyabetli bireylerin (n=334) 9 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada, düzenli süt ürünü tüketiminin (200 g/gün) normal glisemik duruma gerileme olasılığını artırabileceği ve daha fazla yoğurt tüketiminin, prediyabetin normal glisemik duruma gerilemesi ile daha güçlü pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (147). Literatürde düşük yağlı süt veya yoğurt tüketiminin T2DM riskini önemli ölçüde azalttığı, bu nedenle prediyabetli bireylerde tüketiminin tercih edilmesinin uygun olabileceği bildirilmiştir (159). Bizim çalışmamızda yarım yağlı yoğurt tercih edilmesi, prediyabetli bireylerde toplam yağ alımını kontrol altında tutarken aynı zamanda lipofilik biberiye metabolitlerinin (karnosik asit ve karnosol) taşınması ve biyoyararlanımı açısından uygun bir ortam sağlamış olabilir. Böylece yoğurt, toz biberiye ve lipozomal formunun birlikte tüketilmesi sinerjik etki göstererek, bu çalışmada gözlenen metabolik etkilerin ortaya çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir.

7.7. Katılımcıların Lipidomik Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Lipitler hücre zarının yapısal bileşenleri olmalarının yanında, hücre döngülerini, hormon salınımını ve inflamatuar yanıtları düzenleyen aktif moleküllerdir. Bu nedenle, lipit profillerindeki değişiklikler hastalıkların süreci hakkında önemli bilgiler sağlayabilir (148). Çalışmamızın sonunda prediyabetli bireylerde 4 haftalık yarım yağlı yoğurt ile lipozomal biberiye alımı belirli lipit türlerinde önemli değişikliklere yol açmıştır.

Yoğurt grubunda yalnızca bir fosfatidilkolin türünde artış gözlemlenirken; lipozomal biberiye grubunda lipidomik analiz sonuçları fosfatidik asit, sfingomyelin ve fosfatidilkolin türlerinde anlamlı artış; fosfatidilserin ve fosfatidilinositol türlerinde ise azalma göstermektedir. Hücre zarının temel bileşenleri olan fosfolipitler aynı zamanda metabolizma ve sinyal iletiminde rol oynarlar. Fosfatidilinositoller ve fosfatidik asitler gibi bazı fosfolipitler ise protein etkileşimleri için bağlanma bölgeleri oluşturur ve hücre içi haberleşmede görev alırlar (149).

Sfingomiyelinler yapısal olarak PC türlerine en çok benzeyen sfingolipitlerdir (7). Araştırmamızda lipozom grubunda SM(d18:2/24:2) seviyelerinde bir artış gözlemledik. Literatürde düşük SM(d18:2/24:2) düzeylerinin, yüksek AKŞ ve HOMA-IR değerleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (150). Bizim çalışmamızda lipozom grubunda AKŞ değerinde belirgin azalma ve anlamlı olmamakla birlikte HOMA-IR değerinde düşüş eğilimi görülmektedir. Bu bulgu her ne kadar SM(d18:2/24:2) seviyelerindeki artışın insülin duyarlılığını iyileştirmesi üzerinden glisemik kontrolün sağlanmasına katkı sağlayabileceğini düşündürse de HOMA-IR değişiminin anlamlı olmaması nedeniyle bu ilişkinin daha büyük örneklemlerde doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Mevcut çalışmada bir fosfatidik asit türünde (PA 18:1/22:2) artış tespit ettik. Fosfatidik asitler özellikle hücre büyümesinden sorumlu olan rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (the mammalian target of rapamycin, mTOR; mTOR1c ve mTOR2c) aktivasyonunu sağlar (151). Bunun sonucunda glikolitik enzimleri aktive ederek glikozun enerji için kullanımı artırır; GLUT4 translokasyonunu artırarak kas ve yağ dokusunda glikozun kullanımını sağlar (böylece insülin duyarlılığını artırır) ve pankreasta β-hücre büyümesini sağlayarak insülin salınımını artırır (152). Bu yolaklar, fosfatidik asit türünün glikoz homeostazını düzenlemedeki potansiyel rolünü ve çalışmamızda gözlenen glikoz iyileşmesini açıklayabilir.

Çalışmamızda PC (O-16:0/20:5) düzeylerinin artışıyla birlikte glikoz değerlerinde azalma saptanmıştır. Bu bulgu, literatürde bildirilen biyolojik mekanizmalarla uyumludur. PC (O-16:0/20:5) sn-2 pozisyonunda EPA bağlı olan bir eter fosfatidilkolin türüdür (149). Bazı eter fosfatidilkolinlerin açlık glikozu, serum insülin ve insülin direnci ile ters ilişkili olduğu belirtilmiştir (153). Başka bir çalışmada çok düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyetine yanıt olarak plasmanil-PC (O-16:0/20:5) artışı gözlenmiş ve bu değişim oksidatif stresin azalması ve insülin duyarlılığının artışıyla ilişkilendirilmiştir (154). Bu doğrultuda, çalışmamızda gözlenen PC (O-16:0/20:5) artışının, oksidatif stresin azalması ve EPA kaynaklı anti-inflamatuar etkiler üzerinden glikoz homeostazını iyileştirebileceği şeklinde yorum yapılabilir.

Diğer taraftan çalışmamızda gözlemlenen PI(18:1/22:2) seviyelerindeki azalma da oldukça önemlidir. PI türlerinin HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği

bilinmektedir (148). Bu nedenle, PI seviyelerindeki azalma, glikoz metabolizmasındaki iyileşmeyle bağlantılı olabilir.

Bu çalışmada lipozom grubunda bir fosfatidilserin türünde PS (18:0/20:4) anlamlı bir düşüş gözlemledik. Bu lipit türünde sn-1 pozisyonunda stearik asit, sn-2 pozisyonunda araşidonik asit bulunmaktadır (149). Araşidonik asit, siklooksijenaz (COX), lipoksijenaz (LOX) ve sitokrom P450 yolları aracılığıyla prostaglandinler ve lökotrienler gibi inflamatuar biyoaktif lipitlerin ve eikozanoidlerin (prostaglandinler ve lökotrienler gibi) üretimine neden olur. Bu moleküller güçlü inflamatuar mediatörlerdir (155). Bununla birlikte, stearik asit, diyabet riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir ve bir çalışmada inflamasyonu ve insülin direncini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir (156). Bu nedenle çalışmamızda stearik asit ve araşidonik asit kaynağı olan PS (18:0/20:4) azalması inflamasyonun hafiflemesine ve metabolik profilin iyileşmesine katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızın sonunda prediyabetli bireylerde 4 haftalık yarım yağlı yoğurt tüketimi bir fosfatidilkolin (PC) türü olan PC(14:1/22:2)'nin plazmadaki konsantrasyonunu anlamlı olarak artırmıştır. Literatürde de benzer şekilde prediyabetlilerde (n=7) süt tüketiminin lipidomik profil üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada süt tüketiminin özellikle PC türlerinin plazma seviyelerini artırarak postprandiyal hipergliseminin yol açtığı lipit metabolizması bozukluklarına karşı koruduğu bildirilmiştir (157). Başka bir çalışmada, plazmadaki düşük PC seviyelerinin insülin direnciyle ilişkili olduğu bulunmuş ve yüksek PC seviyelerinin, insülin sinyalini düzenleyerek insülin duyarlılığını iyileştirebileceği ifade edilmiştir (12).

Ek olarak, literatürde diasilgliserol ve seramid türlerinin T2DM ile pozitif ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (150,158). Ayrıca prediyabetten tip 2 diyabete geçiş sürecinde Cer, PE, DG ve TG düzeylerinde belirgin artış rapor edilmiştir (148). Buna karşın, mevcut çalışmada bu lipitlerde anlamlı bir artış saptanmamıştır. Bu durum, prediyabetli bireylere yapılan müdahalenin lipit metabolizması üzerinde dengeleyici bir etki gösterebileceğini ve potansiyel olarak diyabete geçiş sürecini yavaşlatabileceğini de düşündürmektedir.

Sonuç olarak, lipozom grubunun lipidomik profilinde görülen belirgin değişim, lipozomal formülasyonun biberiye fenolik diterpenlerin biyoyararlanımını artırarak lipit metabolizması üzerinde etki oluşturabildiğini göstermektedir. Literatürde spesifik lipit türlerinin metabolik etkileri hakkında araştırmalar sınırlı olmakla birlikte; bizim çalışmamızda özellikle fosfolipit türlerindeki değişim hücre membran bütünlüğünün yeniden sağlanmasına ve insülin sinyalizasyonundaki iyileşmeye işaret edebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca değişim gösteren lipit türlerinin yukarıda belirtilen metabolik etkileri dikkate alındığında; inflamatuvar yolakların düzenlenmesi, oksidatif stresin azaltılması, insülin duyarlılığının artması ve glikozun hücrede kullanılması gibi süreçler aracılığıyla glikoz homeostazına katkı sağlayabileceği değerlendirilmektedir.

8. SONUÇ

Bu çalışma, yarım yağlı yoğurtla birlikte tüketilen biberiyenin ve lipozomal sulu ekstresinin prediyabetli bireylerde kullanımının antropometrik ölçümler, biyokimyasal analizler ve lipidomik profil üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bu kapsamda biberiyenin fenolik profili ve antioksidan kapasitesi ortaya konarak klinik bulgularla birlikte değerlendirilmiştir.

Çalışmanın sonuçları, dört hafta boyunca kullanılan biberiye ve lipozomal biberiyenin glisemik kontrol ve lipit metabolizması üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceğini göstermiştir. Müdahale sonunda en belirgin düşüş AKŞ değerlerinde gözlenmekle birlikte, bazı metabolik parametrelerdeki iyileşmeler (HDL-kolesterol, ALT ve kreatinin) biberiyenin genel sağlık etkisine işaret etmektedir.

Bu araştırmanın en dikkat çeken sonuçlarından biri biberiye ve lipozomal biberiye gruplarında AKŞ düzeylerinde sırasıyla yaklaşık 7 mg/dL ve 8,6 mg/dL'lik düşüşler gözlenmesidir. Bu bulgu, hem biberiye tozunun hem de lipozomal biberiyenin prediyabetli bireylerde glisemik kontrolün iyileştirilmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Biberiye tozunun 1 g/gün alımının dahi olumlu klinik etkiler sağlaması, antioksidan içeriği zengin baharatların günlük beslenmeye dahil edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Lipozomal formun daha belirgin etki göstermesi ise stabilitesinin korunması ve biyoyararlanımındaki artışla ilişkilendirilebilir.

Yoğurt ve lipozom grubuna yapılan lipidomik analizlerde lipozomal biberiye grubunda spesifik lipit türlerinde önemli değişiklikler gözlenmiştir. Özellikle fosfatidilkolin, sfingomiyelin, fosfatidik asit, fosfatidilserin ve fosfatidilinositoller gibi metabolik sağlıkla ilişkili lipit türlerinde gözlemlenen değişiklikler, yapılan lipozomal biberiye müdahalesinin lipit metabolizması üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. Aynı zamanda bu lipit türlerinin glikoz metabolizması ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesindeki rolleri göz önüne alındığında, lipozomal biberiyenin prediyabetin patofizyolojisini olumlu etkileyebileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmanın önemli sonuçlarından biri lipozomal biberiyenin prediyabetli bireylerde nispeten kısa sürede ve düşük dozda kullanılmış olmasına rağmen olumlu biyokimyasal ve lipidomik değişiklikler göstermesidir. Bu durum, lipozomal kapsülleme sayesinde biberiye biyoaktif maddelerinin daha iyi korunduğunun ve biyoyararlanımının arttığının bir sonucu olabilir. Bu gözlem, biberiyenin hem baharat olarak hem tıbbi bitki olarak yaygın kullanımları da göz önünde bulundurulduğunda, lipozomal taşıyıcı sistemlerin beslenmeye entegre edilerek, özellikle doğal kaynakların sınırlı kullanılması ve sürdürülebilirlik açısından umut vadeden bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir.

Prediyabetli bireylerde 4 hafta boyunca biberiye veya lipozomal formunun kullanımının antropometrik ölçümler üzerinde belirgin bir etkisi gözlenmemiştir. Çalışma süresi boyunca tüm gruplarda antropometrik ölçümlerde benzer değişiklikler olması araştırmanın başında katılımcılara verilen beslenme önerileriyle ilişkilendirilmiştir.

Araştırma boyunca toz biberiye ile lipozomal biberiye kullanımının herhangi bir yan etki oluşturmaması, her iki form için belirlenen dozun ve uygulama süresinin hastalar tarafından iyi tolere edilmesi açısından uygun olduğunu göstermiştir.

Antioksidan analiz sonuçlarında (DPPH, FRAP, CUPRAC, ABTS) lipozomal biberiye sulu ekstresi, sulu ve etanollü ekstrelere kıyasla daha üstün antioksidan aktivite göstermiştir. Aynı zamanda HPLC analizinde fenolik maddelerin sulu ve etanollü ekstrelere göre lipozomal biberiye ekstresinde daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmesi enkapsülasyonun biyoaktif maddelerin stabilitesinin artmasından sorumlu tutulabilir.

Bu çalışmanın en önemli güçlü yönlerinden biri, biberiyenin kimyasal karakterizasyonu, antioksidan özellikleri, klinik etkileri ve lipidomik sonuçlarını bütüncül bir yaklaşımla değerlendirmesidir. Literatürde biberiye ve metabolik sağlık arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, prediyabetli bireylerde lipozomal biberiye uygulamasının lipidomik profil üzerindeki etkilerini değerlendiren klinik çalışmalara rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmanın, bitki ve baharatların beslenmeye dahil edilmesi ve metabolik etkilerinin lipidomik yaklaşımla değerlendirilmesi açısından mevcut literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Ayrıca lipidomik yaklaşımın beslenme müdahalelerinin etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir araç olduğunu ortaya koyması açısından da önemlidir.

Sonuç olarak; prediyabetin sadece diyabete yol açan bir ara dönem olmadığı, erken dönemde önlem alınması gereken önemli bir metabolik bozukluk olduğu görülmektedir. Prediyabetli bireylerde temel yaklaşım her zaman beslenme ve yaşam tarzı müdahaleleridir. Bununla birlikte; antioksidan, anti-inflamatuvar ve antidiyabetik etkileriyle bilinen biberiyenin beslenmeye dahil edilmesi ve biyoyararlanımının artması için lipozomal taşıyıcı sistemlerin kullanılması prediyabetin yönetiminde destekleyici ve etkili bir yaklaşım olabileceği değerlendirilmiştir.

Bununla birlikte çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Müdahale süresinin dört hafta ile sınırlı kalması biberiye ve lipozomal biberiye kullanımının uzun vadeli klinik etkilerinin yorumlanmasını sınırlayabilir. Lipidomik analizlerde örneklem büyüklüğünün nispeten düşük olması, bazı lipit türlerinde gözlenen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasını sınırlandırmış olabilir.

Gelecekteki çalışmaların daha büyük örneklemde ve daha uzun müdahale süreleriyle gerçekleştirilmesi, bu çalışmada elde edilen bulguların doğrulanmasına ve biberiyenin bu hasta grubunda uzun dönem etkilerinin değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır. Ayrıca klinik çalışmalarda biberiyenin doza bağlı etkilerinin araştırılması prediyabet hastalarında uygun dozun belirlenmesine yardımcı olabilir. Son olarak, lipidomik profilde gözlenen değişikliklerle ilişkili altta yatan mekanizmaların araştırılması, biberiyenin metabolik etkilerinin daha iyi ortaya konmasını sağlayacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2019. National Vital Statistics Reports. 70 (9):1-114, 2021.
2. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 49(1):27-49, 2026.
3. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas 11th Edition-2025. International Diabetes Federation, 2025.
4. Unnikrishnan R, Shaw JE, Chan JCN, Wild SH, Peters AL, Orrange S et al. Prediabetes. Nat Rev Dis Primers. 11(49):1-21, 2025.
5. Yang J, Wang M, Yang D, Yan H, Wang Z, Yan D et al. Integrated lipids biomarker of the prediabetes and type 2 diabetes mellitus Chinese patients. Front Endocrinol. 13(1065665):1-12, 2023.
6. Tsai CW, Liu KL, Lin YR, Kuo WC. The mechanisms of carnosic acid attenuates tumor necrosis factor-α-mediated inflammation and insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. Mol Nutr Food Res. 58(4):654-664, 2014.
7. Meikle PJ, Summers SA. Sphingolipids and phospholipids in insulin resistance and related metabolic disorders. Nat Rev Endocrinol. 13:79-91, 2017.
8. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. Signal Transduct Target Ther. 7(216):1-25, 2022.
9. Morze J, Wittenbecher C, Schwingshackl L, Danielewicz A, Rynkiewicz A, Hu FB et al. Metabolomics and type 2 diabetes risk: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Diab Care. 45(4):1013-24, 2022.
10. Alshehry ZH, Mundra PA, Barlow CK, Mellet NA, Wong G, McConville MJ et al. Plasma lipidomic profiles improve upon traditional risk factors for the prediction of cardiovascular events in type 2 diabetes. Circulation. 134(21):1637-50, 2016.
11. Bellot PENR, Braga ES, Omage FB, da Silva Nunes FL, Lima SCVC, Lyra CO et al. Plasma lipid metabolites as potential biomarkers for identifying individuals at risk of obesity-induced metabolic complications. Sci Rep. 13(1):1729, 2023.
12. Pang SJ, Liu TT, Pan JC, Man QQ, Song S, Zhang J. The association between the plasma phospholipid profile and insulin resistance: A population-based cross-

section study from the China Adult Chronic Disease and Nutrition Surveillance. Nutrients. 16(1205):1-15, 2024.

13. Yang K, Han X. Lipidomics: Techniques, applications, and outcomes related to biomedical sciences. Trends Biochem Sci. 41(11):954-69, 2016.
14. Bhatti JS, Sehrawat A, Mishra J, Sidhu IS, Navik U, Khullar N et al. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. Free Radic Biol Med. 184:114-34, 2022.
15. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM et al. Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes. JAMA. 326(8):736-43, 2021.
16. Sirvent P, Chavanelle V, Otero YF, Bargetto M, Le Joubioux F, Boisseau N et al. TOTUM-63, a plant-based polyphenol-rich extract, improves glycaemic control in subjects with prediabetes or early stage newly-diagnosed type 2 diabetes in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 24(12):2331-40, 2022.
17. de Oliveira JR, Camargo SEA, de Oliveira LD. *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) as therapeutic and prophylactic agent. J Biomed Sci. 26(5):1-22, 2019.
18. Cedillo-Portillo JJ, Villastrigo-López WY, Castañeda-Facio AO, Esparza-González SC, Múzquiz-Ramos EM, Sáenz-Galindo A. *Salvia rosmarinus* Spenn. Main applications and ultrasonic extraction of secondary metabolites: A general review. Rev Mex Ing Bioméd. 45(2):35-61, 2024.
19. Kakhki BR, Moradi EV, Vossoughinia S, Yazdanpanah Z, Jalali J, Rahbardar MG. Exploring the therapeutic potential of rosemary in metabolic syndrome: From traditional use to modern research. Fitoterapia. 186:106795, 2025.
20. Vlavcheski F, Tsiani E. Attenuation of free fatty acid-induced muscle insulin resistance by rosemary extract. Nutrients. 10:1623, 2018.
21. Labban L, Mustafa UE-S, Ibrahim YM. The Effects of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) leaves powder on glucose level, lipid profile and lipid peroxidation. Int J Clin Med. 5:297-304, 2014.
22. Quirarte-Báez SM, Zamora-Perez AL, Reyes-Estrada CA, Gutiérrezhernández R, Sosa-Macías M, Galaviz-Hernández C et al. A shortened treatment with rosemary tea (*Rosmarinus officinalis*) instead of powder decreases insulin resistance and

serum glucose in patients with diabetes mellitus type 2 (T2D). J Popul Ther Clin Pharmacol. 26(4):18-28, 2019.

23. Bankole VO, Osungunna MO, Souza CRF, Salvador SL, Oliveira WP. Spray-dried proliposomes: An innovative method for encapsulation of Rosmarinus officinalis L. Polyphenols. AAPS PharmSciTech. 21:143, 2020.
24. Ielciu I, Niculae M, Pall E, Barbălată C, Tomuţă I, Olah NK et al. Antiproliferative and antimicrobial effects of *Rosmarinus officinalis* L. loaded liposomes. Molecules. 27:3988, 2022.
25. Jahanfar S, Gahavami M, Khosravi-Darani K, Jahadi M. Entrapment of rosemary extract by liposomes formulated by Mozafari method: Physicochemical characterization and optimization. Heliyon. 7:e08632, 2021.
26. Andra VVSNL, Pammi SVN, Bhatraju LVKP, Ruddaraju LK. A comprehensive review on novel liposomal methodologies, commercial formulations, clinical trials and patents. Bionanoscience. 12:274-91, 2022.
27. Aala J, Ahmadi M, Golestan L, Shahidi SA, Shariatifar N. Effect of multifactorial free and liposome-coated of bay laurel (*Laurus nobilis*) and rosemary (*Salvia rosmarinus*) extracts on the behavior of *Listeria monocytogenes* and *Vibrio parahaemolyticus* in silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) stored at 4 °C. Environ Res. 216:114478, 2023.
28. Cheng X, Zang M, Wang S, Zhao X, Zhai G, Wang L et al. Physicochemical and antioxidant properties of nanoliposomes loaded with rosemary oleoresin and their oxidative stability application in dried oysters. Bioengineering. 9:818, 2022.
29. Maradana MR, Thomas R, O'Sullivan BJ. Targeted delivery of curcumin for treating type 2 diabetes. Mol Nutr Food Res. 57(9):1550-6, 2013.
30. Souto EB, Souto SB, Campos JR, Severino P, Pashirova TN, Zakharova LY et al. Nanoparticle delivery systems in the treatment of diabetes complications. Molecules. 24:1-29, 2019.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Diabetes Statistics Report-Diabetes. CDC, 2026.
(Erişim Linki: https://usdss.cdc.gov/diabetes/report.html) (Erişim: 26.02.2026).

32. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 14(2):88-98, 2018.
33. American Diabates Association (ADA). Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 49(1):50-60, 2026.
34. Franz MJ, Evert AB. Medical nutrition therapy for diabetes mellitus and hypoglycemia of nondiabetic origin. pp. 586-618. In: Mahan LK, Raymond JL, editors. Krause's Food&The Nutrition Care Process. St. Louis, Missouri Elsevier, 2017.
35. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med. 345(11):790-7, 2001.
36. Santoro A, Kahn BB. Adipocyte regulation of insulin sensitivity and the risk of type 2 diabetes. N Eng J Med. 388(22):2071-85, 2023.
37. Lahiri S. Elevated inflammatory markers in pre-diabetic individuals: Correlation with hs-CRP & implications for cardiovascular disease prevention. Panacea J Med Sci. 15(2):275-9, 2025.
38. Habtemariam S. Anti-inflammatory therapeutic mechanisms of natural products: Insight from rosemary diterpenes, carnosic acid and carnosol. Biomedicines. 11:545, 2023.
39. Gonçalves C, Fernandes D, Silva I, Mateus V. Potential anti-inflammatory effect of *Rosmarinus officinalis* in preclinical ın vivo models of inflammation. Molecules. 27:609, 2022.
40. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. Cell. 148(5):852-71, 2012.
41. Lo AH, Liang YC, Lin-Shiau SY, Ho CT, Lin JK. Carnosol, an antioxidant in rosemary, suppresses inducible nitric oxide synthase through down-regulating nuclear factor-κB in mouse macrophages. Carcinogenesis. 23(6):983-91, 2002.
42. Sharma V, Mehdi MM. Oxidative stress, inflammation and hormesis: The role of dietary and lifestyle modifications on aging. Neurochem Int. 164:105490, 2023.

43. Weir JM, Wong G, Barlow CK, Greeve MA, Kowalczyk A, Almasy L et al. Plasma lipid profiling in a large population-based cohort. J Lipid Res. 54(10):2898-908, 2013.
44. Yuzbashian E, Chan CB, Ussar S. Differential effects of milk, yogurt, and cheese on insulin sensitivity, hepatic function, and gut microbiota in diet-induced obese mice. Proc Nutr Soc. 83(OCE4):E315, 2024.
45. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. Description of lifestyle intervention. Diabetes Care. 25(12):2165-71, 2002.
46. Jonas DE, Crotty K, Yun JDY, Middleton JC, Feltner C, Taylor-Phillips S et al. Screening for prediabetes and type 2 diabetes- Evidence Report for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 326(8):744-60, 2021.
47. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. Diabetes Care. 42:731-54, 2019.
48. Çelebier M, Ercan A, Köse YB. Kanserden korunmada beslenme tarzının önemi: Moleküler düzeyde bir bakış. J Tradit Complem Med. 4(1):109-22, 2021.
49. Zuniga KE, Parma DL, Muñoz E, Spaniol M, Wargovich M, Ramirez AG. Dietary intervention among breast cancer survivors increased adherence to a Mediterranean-style, anti-inflammatory dietary pattern: The Rx for better breast health randomized controlled trial. Breast Cancer Res Treat. 173(1):145-54, 2019.
50. Andrade J, Faustino C, Garcia C, Ladeiras D, Reis C, Rijo P. *Rosmarinus officinalis*: An update review of its phytochemistry and biological activity. Future Sci OA. 4(4):FSO283, 2018.
51. Pereira ASP, Banegas-Luna AJ, Peña-García, J, Pérez-Sánchez H, Apostolides Z. Evaluation of the anti-diabetic activity of some common herbs and spices: Providing new ınsights with ınverse virtual screening. Molecules. 24:4030, 2019.
52. Bojić M, Maleš Ž, Antolić A, Babić I, Tomičić M. Antithrombotic activity of flavonoids and polyphenols rich plant species. Acta Pharm. 69:483-95, 2019.
53. Tlili N, Sarikurkcu C. Bioactive compounds profile, enzyme inhibitory and antioxidant activities of water extracts from five selected medicinal plants. Ind Crops Prod. 151:112448, 2020.

54. Oh ES, Petersen KS, Kris-Etherton PM, Rogers CJ. Spices in a high-saturated-fat, high-carbohydrate meal reduce postprandial proinflammatory cytokine secretion in men with overweight or obesity: A 3-period, crossover, randomized controlled trial. J Nutr. 150:1600-9, 2020.
55. D'Adamo CR., McArdle PF, Balick L, Peisach E, Ferguson T, Diehl A et al. Spice MyPlate: Nutrition education focusing upon spices and herbs improved diet quality and attitudes among urban high school students. Am J Health Promot. 30(5):346-56, 2016.
56. Peters JC., Polsky S, Stark R, Zhaoxing P, Hill JO. The influence of herbs and spices on overall liking of reduced fat food. Appetite. 79:183-8, 2014.
57. Anderson CAM, Cobb LK, Miller ER, Woodward M, Hottenstein A, Chang AR et al. Effects of a behavioral intervention that emphasizes spices and herbs on adherence to recommended sodium intake: Results of the SPICE randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 102:671-9, 2015.
58. Majid DSA, Prieto MC, Navar LG. Salt-sensitive hypertension: Perspectives on intrarenal mechanisms. Curr Hypertens Rev. 11(1):38-48, 2015.
59. Robinson AT, Edwards DG, Farquhar WB. The influence of dietary salt beyond blood pressure. Curr Hypertens Rep. 21(6):42, 2020.
60. Ferreira HP. Assessment report on *Rosmarinus officinalis* L., aetheroleum and *Rosmarinus officinalis* L., folium. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). London: European Medicines Agency (EMA), 2010.
61. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). Tıbbi Bitki Listesi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, 2025 (Erişim linki: https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/112) (Erişim:07.03.2026).
62. Tokgöz H, Çınar O, Gölükcü M, Uysal Bayar F. Biberiyenin (*Rosmarinus officinalis*) karnosik asit ve karnosol içeriğinin hasat zamanı ve lokasyona göre değişimi. Gıda. 47(3):493-501, 2022.
63. Ahmed HM, Babakir-Mina M. Investigation of rosemary herbal extracts (*Rosmarinus officinalis*) and their potential effects on immunity. Phytotherapy Res. 34(8):1829-37, 2020.

64. European Medicines Agency (EMA). Community herbal monograph on *Rosmarinus officinalis* L., folium. London: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency, 2011.
65. Yaşar Fırat Y, Tunçil E, Çelebı N, Çevik S, Öner N. Kadınların baharat kullanımına yönelik alışkanlıkları, inanışları ve bilgi düzeyleri. ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 5(1):24-35, 2018.
66. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı. Bitki Listesi. Ankara: T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, 2023. (Erişim Linki: https://kms.kaysis.gov.tr/Home/Goster/200519 (Erişim:07.03.2026).
67. European Commission. Comission Directive 2010/67/EU of 20 October 2010 amending Directive 2008/84/EC laying down specific purity criteria on food additives other than colours and sweeteners. Official Journal of the European Union. 2010.
68. Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipič M et al. Refined exposure assessment of extracts of rosemary (E 392) from its use as food additive. EFSA J. 16(8):5373, 2018.
69. Birtić S, Dussort P, Pierre FX, Bily AC, Roller M. Carnosic acid. Phytochemistry. 115:9-19, 2015.
70. Aguilar F, Autrup H, Barlow S, Castle L, Crebelli R, Engel K et al. Scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food. EFSA J. 721:1-29, 2008.
71. Loussouarn M, Krieger-Liszkay A, Svilar L, Bily A, Birtić S, Havaux M. Carnosic acid and carnosol, two major antioxidants of rosemary, act through different mechanisms. Plant Physiol. 175:1381-94, 2017.
72. Kheiria H, Mounir A, María Q, Maria José J, Bouzid S. Total phenolic content and polyphenolic profile of Tunisian rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) residues, 1-13, In: El-Shemy H, editor. Natural Drugs from Plants. Intechopen, 2022.
73. Naimi M, Vlavcheski F, Shamshoum H, Tsiani E. Rosemary extract as a potential anti-hyperglycemic agent: Current evidence and future perspectives. Nutrients. 9:968, 2017.

74. Sharma Y, Velamuri R, Fagan J, Schaefer J. Full-spectrum analysis of bioactive compounds in rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) as influenced by different extraction methods. Molecules. 25:4599, 2020.
75. Mena P, Cirlini M, Tassotti M, Herrlinger KA, Dall'Asta C, Del Rio D. Phytochemical profiling of flavonoids, phenolic acids, terpenoids, and volatile fraction of a rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract. Molecules. 21:1576, 2016.
76. de Oliveira JR, de Jesus D, Figueira LW, de Oliveira FE, Pacheco Soares C, Camargo SEA et al. Biological activities of *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) extract as analyzed in microorganisms and cells. Exp Biol and Med. 242:625-34, 2017.
77. Farkhondeh T, Samarghandian S, Pourbagher-Shahri AM. Hypolipidemic effects of *Rosmarinus officinalis* L. J Cell Physiol. 234(9):14680-8, 2019.
78. Rašković A, Milanović I, Pavlović N, Ćebović T, Vukmirović S, Mikov M. Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential. BMC Complement Altern Med. 14:225, 2014.
79. Samarghandian S, Borji A, Farkhondeh T. Evaluation of antidiabetic activity of carnosol (phenolic diterpene in rosemary) in streptozotocin-induced diabetic rats. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 17(1):11–17, 2017.
80. Sedighi R, Zhao Y, Yerke A, Sang S. Preventive and protective properties of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) in obesity and diabetes mellitus of metabolic disorders: A brief review. Curr Opin Food Sci. 2:58-70, 2015.
81. Bourhia M, Laasri FE, Aourik H, Boukhris A, Ullah R, Bari A et al. Antioxidant and antiproliferative activities of bioactive compounds contained in *Rosmarinus officinalis* used in the Mediterranean diet. Evid Based Complement Alternat Med. 2019:7623830, 2019.
82. Pérez-Sánchez A, Barrajón-Catalán E, Ruiz-Torres V, Agulló-Chazarra L, Herranz-López M, Valdés A et al. Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) extract causes ROS-induced necrotic cell death and inhibits tumor growth in vivo. Sci Rep. 9(808):1-11, 2019.
83. Higashino H, Karatsu A, Masuda T. Catalytic antioxidant activity of two diterpenoid polyphenols of rosemary, carnosol, and isorosmanol, against lipid

oxidation in the presence of cysteine thiol. J Agric Food Chem. 72(4):2193-201, 2024.

84. Posadas SJ, Caz V, Largo C, De la Gándara B, Matallanas B, Reglero G et al. Protective effect of supercritical fluid rosemary extract, *Rosmarinus officinalis*, on antioxidants of major organs of aged rats. Exp Gerontol. 44:383-9, 2009.
85. Botsoglou N, Taitzoglou I, Zervos I, Botsoglou E, Tsantarliotou M, Chatzopoulou PS. Potential of long-term dietary administration of rosemary in improving the antioxidant status of rat tissues following carbon tetrachloride intoxication. Food Chem Toxicol. 48:944-50, 2010.
86. Yu L, McGarry S, Cruickshank D, Jensen GS. Rapid increase in immune surveillance and expression of NKT and γδT cell activation markers after consuming a nutraceutical supplement containing *Aloe vera* gel, extracts of *Poria cocos* and rosemary. A randomized placebo-controlled cross-over trial. PLoS One. 18(9): e0291254, 2023.
87. Tremêa GTF, Kleibert KRU, Krause LS, Fell APW, Scapini AR, Marschall KW et al. Aesthetic radiofrequency associated with *Rosmarinus officinalis* supplementation is safe and reduces oxidative stress in women: Randomized, and double-blind clinical trial. J Evid Based Integr Med. 29:1-12, 2024.
88. Park MY, Sung MK. Carnosic acid attenuates obesity-induced glucose intolerance and hepatic fat accumulation by modulating genes of lipid metabolism in C57BL/6J-ob/ob mice. J Sci Food Agric. 95(4):828-35, 2015.
89. Bao TQ, Li Y, Qu C, Zheng ZG, Yang H, Li P. Antidiabetic effects and mechanisms of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) and its phenolic components. Am J Chin Med. 48(6):1353-68, 2020.
90. Zhu F, Asada T, Sato A, Koi Y, Nishiwaki H, Tamura H. Rosmarinic acid extract for antioxidant, antiallergic, and α-glucosidase inhibitory activities, isolated by supramolecular technique and solvent extraction from *Perilla* leaves. J Agric Food Chem. 62:885-92, 2014.
91. Kişmiroğlu C, Cengiz S, Yaman M. AMPK'nin biyokimyası: Etki mekanizmaları ve diyabetin tedavisindeki önemi. Eur J Sci Technol. 18:162-70, 2020.

92. Naimi M, Tsakiridis T, Stamatatos TC, Alexandropoulos DI, Tsiani E. Increased skeletal muscle glucose uptake by rosemary extract through AMPK activation. Appl Physiol Nutr Metab. 40:407-13, 2015.
93. Oliveira VM, Silveira LR, Bunnel KT, Domingueti CP, Baldoni AO, Baldoni NR et al. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) improves biochemical outcomes in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of animal studies. Adv Tradit Med. 25(1):1-26, 2025.
94. Ibarra A, Cases J, Roller M, Chiralt-Boix A, Coussaert A, Ripoll C. Carnosic acid-rich rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) leaf extract limits weight gain and improves cholesterol levels and glycaemia in mice on a high-fat diet. Br J Nutr. 106:1182-9, 2011.
95. Akbari S, Sohouli MH, Ebrahimzadeh S, Ghanaei FM, Hosseini AF, Aryaeian N. Effect of rosemary leaf powder with weight loss diet on lipid profile, glycemic status, and liver enzymes in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind clinical trial. Phytother Res. 36:2186-96, 2022.
96. World Health Organization (WHO). Evaluation of certain food additives: One-hundredth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: World Health Organization, 2025.
97. Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. Toxicity and safety of rosemary (*Rosmarinus officinalis*): A comprehensive review. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 398:9-23, 2025.
98. Draelos ZD, Gueniche A, Yatskayer M, Nelson DB. A single-center, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of a dietary supplement containing rosemary extract on visible facial skin quality. J Clin Aesthet Dermatol.18(3):28-33, 2025.
99. Pengelly A, Snow J, Mills SY, Scholey A, Wesnes K, Butler LR. Short-term study on the effects of rosemary on cognitive function in an elderly population. J Med Food. 15(1):10-7, 2012.
100. Sztormowski S, Kleibert KRU, Tremêa GTF, Beber SC, Krause LS, de Silva JAG et al. Effect of *Rosmarinus officinalis* on mental disorder symptoms in incarcerated people and prison workers. European J Med Plants. 33(12):17-25, 2022.

101. Shen Y, Han J, Zheng X, Ai B, Yang Y, Xiao D et al. Rosemary leaf extract inhibits glycation, breast cancer proliferation, and diabetes risks. Appl Sci. 10:2249, 2020.

102. Pandey R, Bhairam M, Shukla SS, Gidwani B. Colloidal and vesicular delivery system for herbal bioactive constituents. DARU J Pharm Sci. 29:415-38, 2021.

103. Rahim MA, Zahran HA, Jaffar HM, Ambreen S, Ramadan MF, Al-Asmari F, et al. Liposomal encapsulation in food systems: A review of formulation, processing, and applications. Food Sci Nutr. 13:e70587, 2025.

104. Panahi Y, Farshbaf M, Mohammadhosseini M, Mirahadi M, Khalilov R, Saghfi S, et al. Recent advances on liposomal nanoparticles: Synthesis, characterization and biomedical applications. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 45(4):788-99, 2017.

105. Guimarães D, Cavaco-Paulo A, Nogueira E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications. Int J Pharm. 601:120571, 2021.

106. Han K, Yang H, Fan D, Deng J. Advances in nanotechnology research in food production, nutrition, and health. Nutrients. 17:2443, 2025.

107. Giri TK. Breaking the barrier of cancer through liposome loaded with phytochemicals. Curr Drug Deliv. 16:3-17, 2019.

108. Hızır Kadı İ. Encapsulation of phenolic extract of pollen in chitosan coated liposomes and in vitro bioaccessibility studies. Istanbul Technical University, Department of Food Engineering, Yüksek Lisans Tezi, s.1-29, İstanbul, 2019.

109. Hemmati Bushehri R, Jaafari MR, Mosayebi G, Ghazavi A, Ganji A. Antitumor activity and immunostimulant properties of liposomes containing rosemary extract on a mouse model of colorectal cancer. Iran J Immunol. 21(4):279-93, 2024.

110. de AR Oliveira G, de Oliveira AE, da Conceição EC, Leles MIG. Multiresponse optimization of an extraction procedure of carnosol and rosmarinic and carnosic acids from rosemary. Food Chem. 211:465-73, 2016.

111. Macit C, Eyupoglu OE, Macit M, Zengin G. Chemical characterization and biological properties of oyster and shiitake mushrooms extracts and their liposomal formulations. Food Biosci. 61:104737, 2024.

112. Choukairi Z, Hazzaz T, José MF, Fechtali T. The cytotoxic activity of *Salvia officinalis* L. and *Rosmarinus officinalis* L. leaves extracts on human glioblastoma

cell line and their antioxidant effect. J Complement Integr Med. 17:20180189, 2020.

113. Hossain MB, Barry-Ryan C, Martin-Diana AB, Brunton NP. Optimisation of accelerated solvent extraction of antioxidant compounds from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.), marjoram (*Origanum majorana* L.) and oregano (*Origanum vulgare* L.) using response surface methodology. Food Chem. 126(1):339-46, 2011.

114. Apak R, Güçlü K, Özyürek M, Karademir SE. Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. J Agric Food Chem. 52:7970-81, 2004.

115. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. Free Radic Biol Med. 26:1231-7, 1999.

116. Sinan KI, Mahomoodally MF, Eyupoglu OE, Etienne OK, Sadeer NB, Ak G et al. HPLC-FRAP methodology and biological activities of different stem bark extracts of *Cajanus cajan* (L.) Millsp. J Pharm Biomed Anal. 192:113678, 2021.

117. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara, 2022.

118. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: Utilization in clinical practice. Clin Nutr. 23(6):1430-53, 2004.

119. Nishida C, Barba C, Cavalli-Sforza T, Cutter J, Deurenberg P, Darnton-Hill I et al. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 363(9403):157-63, 2004.

120. WHO Expert Consultation. Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization, 2008.

121. Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) 9 bilgisayar paket programı, Stuttgart, Germany.

122. Alshehry ZH, Barlow CK, Weir JM, Zhou Y, McConville MJ, Meikle PJ. An efficient single phase method for the extraction of plasma lipids. Metabolites. 5:389-403, 2015.

123. Di Pino A, Urbano F, Piro S, Purrello F, Rabuazzo AM. Update on pre-diabetes: focus on diagnostic criteria and cardiovascular risk. World J Diabetes. 7(18):423-32, 2016.

124. Zheng Z, Song Y, Cui K, He J, Bian X, Song C et al. Prognostic stratification of cardiovascular risk and cardiac remodeling in prediabetes: A multimodal analysis comparing ADA and WHO/IEC diagnostic criteria. Cardiovasc Diabetol. 25:118, 2026.

125. Li W, Chen J, Fu Y, Wang W, Zeng Q. Lipid metabolism–inflammation crosstalk and risk of incident cancer, cardiovascular diseases, and stroke among individuals with prediabetes: Findings from a nationwide, population based, prospective cohort study. Diabetol Metab Syndr. 18:44, 2026.

126. Macit M, Eyupoglu OE, Macit C, Duman G. Formulation development of liposomal coffee extracts and investigation of their antioxidant capacities. J Drug Deliv Sci Technol. 64:102605, 2021.

127. Yao Y, Choe U, Li Y, Liu Z, Zeng M, Wang TT et al. Chemical composition of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract and its inhibitory effects on SARS-CoV-2 spike protein–ACE2 interaction and ACE2 activity and free radical scavenging capacities. J Agric Food Chem. 71(48):18735-45, 2023.

128. Adomako-Bonsu A, Chan SL, Pratten M, Fry JR. Antioxidant activity of rosmarinic acid and its principal metabolites in chemical and cellular systems: Importance of physico-chemical characteristics. Toxicol In Vitro. 40:248-55, 2017.

129. Dugani SB, Girardo ME, De Filippis E, Mielke MM, Vella A. Risk factors and wellness measures associated with prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Hispanic adults. Metab Syndr Relat Disord. 19(3):180-9, 2021.

130. Global Nutrition Report. Country Nutrition Profiles: Türkiye. 2026. (Erişim Linki: https://globalnutritionreport.org/resources/nutrition-profiles/asia/western-asia/t%C3%BCrkiye/?utm) (Erişim: 13.05.2026).

131. Satman I, Bayirlioglu S, Okumus F, Erturk N, Yemenici M, Cinemre S et al. Estimates and forecasts on the burden of prediabetes and diabetes in adult and elderly population in Turkiye. Eur J Epidemiol. 38(3):313-23, 2023.

132. Cao Y, Chen C, Cui L, Han A, Tu Q, Lou P et al. A population-based survey for dietary patterns and prediabetes among 7555 Chinese adults in urban and rural areas in Jiangsu Province. Sci Rep. 10:10488, 2020.

133. Veugen MG, Onete VG, Henry RM, Brunner-La Rocca HP, Koster A, Dagnelie PC et al. Health burden in type 2 diabetes and prediabetes in The Maastricht Study. Sci Rep. 12:7337, 2022.

134. Aksu SC, Vural ŞY, Sarper F. Mutfakta baharat kullanımını etkileyen faktörler ve tüketim sıklıkları üzerine bir çalışma. JOGHAT. 8(4):1407-22, 2025.

135. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA). Yayın No:1132, Ankara, 2019.

136. Ürkek B, Taş A. Üniversite öğrencilerinin fermente süt ürünleri tüketim alışkanlıklarının istatistiksel analizi. Aydın Gastronomy. 5(2):91-103, 2021.

137. American Diabetes Association (ADA). Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: Standards of care in diabetes-2026. Diabetes Care. 49(1):89-131, 2026.

138. Li Y, Pei H, Zhou C, Lou Y. Dietary cholesterol consumption and incidence of type 2 diabetes mellitus: A dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 33:2-10, 2023.

139. Al Shawabkeh MJ, Al Jamal A. Effect of rosemary on fasting blood glucose, hemoglobin A1c and vitamin B12 in healthy person and type 2 diabetic patients taking glucomid or/and metformin. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 8(1):87, 2018.

140. Wright LAC, Hirsch IB. Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: Time in range, hypoglycemia, and other parameters. Diabetes Technol Ther. 19(2):16-26, 2017.

141. Garza MC, Perez-Calahorra S, Rodrigo-Carbó C, Sánchez-Calavera MA, Jarauta E, Mateo-Gallego R et al. Effect of aromatic herbs and spices present in the Mediterranean diet on the glycemic profile in type 2 diabetes subjects: A systematic review and meta-analysis. Nutrients. 16:756, 2024.

142. Al Jamal A. Effect of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) on lipid profiles and blood glucose in human diabetic patients (type-2). Afr J Biochem Res. 8(8):147-50, 2014.

143. Mulla IG, Anjankar A, Shinde A, Pratinidhi S, Agrawal SV, Gundpatil DB et al. Comparison of lipid profiles between prediabetic and non-prediabetic young adults. Cureus. 16(7):e65251, 2024.

144. Hassani FV, Shirani K, Hosseinzadeh H. Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: A review. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 389(9):931-49, 2016.

145. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferre M, Díaz-López A, Babio N. Yogurt and diabetes: Overview of recent observational studies. J Nutr. 147:1452-61, 2017.

146. Daniel N, Nachbar RT, Tran TTT, Ouellette A, Varin TV, Cotillard A et al. Gut microbiota and fermentation-derived branched chain hydroxy acids mediate health benefits of yogurt consumption in obese mice. Nat Commun. 13:1343, 2022.

147. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Usual intake of dairy products and the chance of pre-diabetes regression to normal glycemia or progression to type 2 diabetes: A 9-year follow-up. Nutr Diabetes. 14:15, 2024.

148. Xuan Q, Hu C, Zhang Y, Wang Q, Zhao X, Liu X et al. Serum lipidomics profiles reveal potential lipid markers for prediabetes and type 2 diabetes in patients from multiple communities. Front Endocrinol. 13:966823, 2022.

149. LIPID MAPS® Lipidomics Gateway. (Erişim Linki: https://www.lipidmaps.org.) (Erişim: 03.05.2026).

150. Marian OC, Min D, Baker CJ, Hodgkins CJ, Gerofi J, Wang X et al. Effect of a low-volume exercise intervention on the plasma lipidome in people with normal glucose, prediabetes or type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Am J Physiol Endocrinol Metab. 329:679-91, 2025.

151. Zhou H, Huo Y, Yang N, Wei T. Phosphatidic acid: From biophysical properties to diverse functions. FEBS J. 291:1870-85, 2024.

152. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. Cell. 168(6):361-71, 2017.

153. Miao G, Fiehn O, Chen M, Zhang Y, Umans JG, Lee ET et al. Longitudinal lipidomic signature of carotid atherosclerosis in American Indians: Findings from the Strong Heart Family Study. Atherosclerosis. 382:117265, 2023.

154. Cipryan L, Kosek V, García CJ, Dostal T, Bechynska K, Hajslova J et al. A lipidomic and metabolomic signature of a very low-carbohydrate high-fat diet and

high-intensity interval training: An additional analysis of a randomized controlled clinical trial. Metabolomics. 20:10, 2024.

155. Tallima H, El Ridi R. Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits – A review. J Adv Res. 11:33-41, 2018.

156. Wenjie M, Wu JHY, Wang Q, Lemaitre RN, Mukamal KJ, Djousse L et al. Prospective association of fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with risk of type 2 diabetes: The Cardiovascular Health Study. Am J Clin Nutr. 101:153-63, 2015.

157. Chen L, Zhang S, Sun X, McDonald J, Bruno RS, Zhu J. Application of comparative lipidomics to elucidate postprandial metabolic excursions following dairy milk ingestion in individuals with prediabetes. J Proteome Res. 20:2583–95, 2021.

158. Chorell E, Otten J, Stomby A, Ryberg M, Waling M, Hauksson J et al. Improved peripheral and hepatic insulin sensitivity after lifestyle interventions in type 2 diabetes is associated with specific metabolomic and lipidomic signatures in skeletal muscle and plasma. Metabolites. 11:834, 2021.

159. Yuzbashian E, Asghari G, Mirmiran P, Chan CB, Azizi F. Changes in dairy product consumption and subsequent type 2 diabetes among individuals with prediabetes: Tehran Lipid and Glucose Study. Nutr J. 20:88, 2021.

10.EKLER

EK.1. ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Değerli katılımcılar;

"Yoğurtla Birlikte Tüketilen Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) ve Lipozomik Biberiye Ekstresinin Prediyabetli Bireylerde Etkisinin Lipidomik Yaklaşımla İncelenmesi" isimli çalışmaya davet edilmiş bulunmaktasınız. Çalışmamızın amacı gizli şeker (prediyabet) tanısı konulan kadın ve erkek bireylerde yoğurtla birlikte tüketilen biberiye baharatının ve küçük boyutlu biberiye özü tüketiminin kan bulguları, vücut ağırlığı ve kompozisyonu üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Araştırma kontrol ve müdahale olmak üzere 4 grup olacak şekilde planlanmıştır. Araştırmaya kabul eden bireylerden 4 hafta boyunca her gece ara öğününde bir ürün (yoğurt veya biberiyeli yoğurt veya nano boyutta biberiyeli yoğurt) tüketmesi istenecektir. Dördüncü gruba atanan katılımcılardan herhangi bir yiyecek veya ürün kullanması istenmeyecektir. Katılımcıların gruplara rastgele atanması yapılacaktır.

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 120'dir. Çalışmanın başında demografik ve genel sağlık bilgilerinin alındığı formun doldurulması istenecektir. Araştırma sürecinde gönüllü bireylerle araştırma başında, araştırma başladıktan 2 hafta ve 4 hafta sonra olmak üzere toplam 3 defa görüşme ayarlanacaktır. Bu görüşmelerde kan tahlili ve tartı ile vücut analizleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, yağ yüzdesi, kas kütlesi analizi) yapılacaktır. Araştırmacı tarafından mezura ile bel ve kalça çevresi ölçümleriniz alınacaktır. Her görüşmede 1 günlük besin tüketim kaydınız alınacaktır. Size teslim edilen hatırlatma günlüğünde size verilen ürünü tüketme durumunuzu tabloda belirtmeniz istenecektir.

Bu çalışma tamamen araştırma amaçlıdır. Araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. İstediğiniz zaman herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmacıya bilgi vererek araştırmadan çekilebilirsiniz. Çalışma süresince sizden hiçbir ücret talep edilmeyecek ve size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunacaktır; ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı

bilgilendirilmiş onam formunun imzalanmasıyla gönüllü söz konusu erişime izin vermiş olacaktır. İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllüler zamanında bilgilendirilecektir.

Gönüllü, kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için araştırmacı ile dilediği zaman temasa geçebilecektir. Araştırmacının iletişim bilgileri katılımcılara verilecektir.

Araştırmaya katılımınızın sona erdirilmesini gerektirecek durumlar: Hamile kalınması, şehir dışı veya yurt dışına taşınma, çalışma devam ederken herhangi bir ilaca başlama ve herhangi bir kronik hastalık teşhisidir.

"Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum."

Gönüllünün;	Araştırmacının;
Adı-Soyadı:	Adı-Soyadı:
İmza:	İmza:
Tarih:	Tarih:
Telefon:	Telefon:

EK.2. Demografik Bilgiler ve Genel Sağlık Bilgileri

Katılımcı No: **Tarih:**

Yoğurtla Birlikte Tüketilen Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) ve Lipozomik Biberiye Ekstresinin Prediyabetli Bireylerde Etkisinin Lipidomik Yaklaşımla İncelenmesi

1. **Yaş (Yıl):**
2. **Cinsiyet:** a. Erkek b. Kadın
3. **Eğitim Durumu:** a. Okuryazar değil b. Okuryazar c. İlkokul d. Ortaokul e. Lise f. Lisans/lisansüstü
4. **Medeni Durum:** a. Evli b. Bekâr
5. **Meslek:**
6. **Hekim tarafından tanısı konulmuş herhangi bir hastalığınız var mı?**

   a. Hayır b. Evet (Lütfen belirtiniz)……
7. **Ailenizde / yakın derece akrabalarınızda gizli şeker veya tip 2 diyabet tanısı alan kimse var mı?**

   a. Hayır b. Evet (Lütfen belirtiniz)…...……
8. **Kullandığınız herhangi bir ilaç var mı?**

   a. Hayır b. Evet
9. **Lütfen tükettiğiniz öğünleri işaretleyin.**

☐ Kahvaltı ☐ Kuşluk ☐ Öğle ☐ İkindi ☐ Akşam ☐ Gece

10. **Gece ara öğününü ne sıklıkta yaparsınız ve gece ara öğününde çoğunlukla hangi besinleri tercih edersiniz?**

Besin	Her gün	Haftada 5-6 kez	Haftada 3-4 kez	Haftada 1-2 kez	15 günde 1	Ayda 1 kez	Seyrek	Miktar

11. **Günlük tüketilen günlük su miktarı:** ……. mL veya …….. su bardağı
12. **Şu anda kullandığınız herhangi bir besin desteği (vitamin-mineral, balık yağı, probiyotik, bitki özlü takviyeler vb.) var mı?**

    a. Hayır b. Evet
13. **Alkol ya da sigara ve benzeri tütün ürünlerini kullanıyor musunuz?**

    a. Hayır b. Evet

14. Düzenli olarak egzersiz yapar mısınız? (En az 20-30 dakika boyunca yapılan fiziksel aktiviteler; yürüme, yüzme, bisiklet, pilates, ev işleri vb.)

a. Hayır

b. Evet (Lütfen egzersiz türü ve sıklığını belirtiniz)……

15. Herhangi bir besine alerjiniz var mı?

a. Hayır b. Evet (Lütfen belirtiniz)…...……

16. Biberiye bitkisini daha önce duydunuz mu? a. Hayır b. Evet

17. Biberiye bitkisini mutfağınızda kullanır mısınız? a. Hayır b. Evet

18. Cevabınız evet ise tüketim sıklığınızı belirtiniz:

	Her öğün		Her gün		Haftada 5-6 kez		Haftada 3-4 kez
	Haftada 1-2 kez		15 günde 1		Ayda 1 kez		Seyrek

19. Cevabınız evet ise tüketim miktarınız nedir?

20. Biberiye bitkisine karşı alerjiniz var mı? a. Hayır b. Evet

21. Soya veya yumurtaya alerjiniz var mı? a. Hayır b. Evet

22. Yoğurt tüketiminden sonra herhangi bir rahatsızlık hissediyor musunuz?

a. Hayır b. Evet (Lütfen belirtiniz)……

23. Lütfen aşağıdaki formu size en uygun olacak şekilde doldurunuz.

Besin	Her öğün	Her gün	Haftada 5-6 kez	Haftada 3-4 kez	Haftada 1-2 kez	15 günde 1	Ayda 1 kez	Seyrek	Hiç	Miktar
Tam yağlı yoğurt										
Yarım yağlı yoğurt										
Yağsız yoğurt										
Probiyotik yoğurt										
Ev yapımı yoğurt										
Endüstriyel yoğurt										
Laktozsuz yoğurt										
Diğer…										

24. Gebe veya emzikli olma durumunuz var mı? a. Hayır b. Evet

25. Yakın zamanda gebelik planlıyor musunuz? a. Hayır b. Evet

EK 3. HATIRLATMA FORMU VE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR

Lütfen her randevunuzda bu formu getiriniz.

Ürünlerin Tüketimi Hakkında Bilgilendirme:

- Size verilen ürünleri 4 hafta boyunca her akşam 21:00'de aksatmadan tüketmeniz gerekmektedir.
- Ürünler size 2 haftalık (14 günlük) olarak Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'nde teslim edilecektir.
- Ürünlerin kalan kısmı 2. randevunuzda verilecektir.
- Yoğurtlar (150 gram) 1 porsiyondur.
- Size verilen ürünlerden belirtilen saatte her akşam 1 adet tüketiniz.
- Size verilen yoğurtları +4ºC'de (buzdolabında) saklayınız.
- Yoğurt dışında verilen ürünleri kuru, serin ve güneş almayan yerde saklayınız. Her gün yalnızca 1 paket tüketiniz ve sadece o gün kullanacağınız paketi açınız.
- Lütfen yoğurtların içine sarımsak dahil olmak üzere hiçbir baharat, ürün veya yiyecek katmayınız. Ürünleri sadece size verildiği şekilde tüketmeniz gerekmektedir.
- Ürünleri tüketmeyi unutmamanız için aşağıdaki tablo hazırlanmıştır. Size verilen ürünleri her tükettiğiniz gün için "Tükettim" sütununa "+" işareti koyunuz.

Kan testlerinizin ve vücut analiz ölçümlerinizin olumsuz etkilenmemesi için lütfen aşağıdaki maddelere dikkat ediniz.

- Ölçümlere sabah aç karnına gelmelisiniz (9-12 saatlik açlık önerilir). Kahvaltı yapmamalı, herhangi bir yiyecek-içecek tüketmemelisiniz.
- Çalışmaya geleceğiniz sabah sigara, kahve-çay tüketmemeli ve sakız çiğnememelisiniz.
- Son 48 saat içinde alkol tüketmemelisiniz.
- Testin 12 saat öncesinde egzersiz (hızlı yürümek, koşmak, bisiklete binmek, ağır yük kaldırmak, yüzmek gibi) yapmamalısınız.
- Vücut analizi ölçümlerinin doğru sonuç vermesi için randevunuza hafif kıyafetler ile gelmelisiniz.
- Vücudunuzda herhangi bir metal takı bulundurmamalısınız.
- Son 7 gün içinde diüretik almamalısınız.
- Menstruasyon döneminde yapılan vücut analiz ölçümleri hatalı olabileceğinden randevunuza gelmeden önce araştırmacı ile iletişime geçmelisiniz.

Hatırlatma Formu:

Ad- Soyad:		Katılımcı No:	
Hafta 1	**Tarih:**	**Hafta 2**	**Tarih:**
Gün	**Tükettim**	**Gün**	**Tükettim**
1		1	
2		2	
3		3	
4		4	
5		5	
6		6	
7		7	
Hafta 3	**Tarih:**	**Hafta 4**	**Tarih:**
Gün	**Tükettim**	**Gün**	**Tükettim**
1		1	
2		2	
3		3	
4		4	
5		5	
6		6	
7		7	

Not: Randevu tarihinizi değiştirmeniz gerektiğinde lütfen aşağıdaki iletişim bilgilerinden araştırmacı ile iletişime geçiniz.

Araştırmacı Adı Soyadı: Uzman Diyetisyen Meşkure PAK
Telefon:
E-mail:

EK 4. Yoğurtla Birlikte Tüketilen Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) ve Lipozomik Biberiye Ekstresinin Prediyabetli Bireylerde Etkisinin Lipidomik Yaklaşımla İncelenmesi

VÜCUT KOMPOZİSYONU TAKİBİ

Ad-Soyad: Katılımcı No:

Tarih:			
1. Ölçüm	Vücut ağırlığı		kg
	Boy uzunluğu		cm
	Beden Kütle İndeksi		kg/m^2
	Bel çevresi		cm
	Kalça çevresi		cm
	Bel-kalça oranı		
	Kas kütlesi/Yağsız kütle		kg
	Vücut yağ yüzdesi		%
	Su oranı		%
Tarih:			
2. Ölçüm	Vücut ağırlığı		kg
	Beden Kütle İndeksi		kg/m^2
	Bel çevresi		cm
	Kalça çevresi		cm
	Bel-kalça oranı		
	Kas kütlesi		kg
	Vücut yağ yüzdesi		%
	Su oranı		%
Tarih:			
3. Ölçüm	Vücut ağırlığı		kg
	Beden Kütle İndeksi		kg/m^2
	Bel çevresi		cm
	Kalça çevresi		cm
	Bel-kalça oranı		
	Kas kütlesi		kg
	Vücut yağ yüzdesi		%
	Su oranı		%

EK 5. Besin Tüketim Kaydı

Ad-Soyad: Tarih:

Katılımcı No: Ölçüm:

24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı

ÖĞÜNLER	Besin/Yemek ve İçecek Adı veya İçindekiler	Miktar/Ölçü
KAHVALTI		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

11.ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Sayı : E-10840098-772.02-4584 21/09/2021

Konu: Etik Kurulu Kararı

BAŞVURU BİLGİLERİ	**ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI**	Yoğurtla birlikte tüketilen biberiye (Rosmarinus officinalis L.) ve lipozomik biberiye ekstresinin prediyabetli bireylerde etkisinin Lipidomik yaklaşımla incelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	MEŞKURE PAK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Öğr. Gör. / Beslenme ve Diyetetik			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys linkinden 3BC86C4DXB kodu ile dogrulayabilirsiniz.

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
Değerlendirilen Belgeler	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	**Karar No:928**	**Tarih: 16/09/2021**		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna **"oybirliği"** ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neriman İpek KIRMIZI	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys linkinden 3BC86C4DXB kodu ile dogrulayabilirsiniz.

COVID-19 (Pandemi) nedeniyle etik kurulumuz sanal olarak toplanmış olup kurul üyelerimizden uygunluk kararı sanal ortamda alınmıştır. Araştırmacı tarafından talep edilirse, COVID-19 (Pandemi) sonrası ıslak imzalı karar formu ayrıca hazırlanabilir.

Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sekreteri
Bilge KAYA

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys linkinden 3BC86C4DXB kodu ile dogrulayabilirsiniz.

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-10840098-50.04-1453 19/02/2026
Konu : Değişiklik

Sayın Meşkure Pak

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.09.2021 tarihli 928 Karar sayısı ile onay verilen "Yoğurtla Birlikte Tüketilen Biberiye (Rosmarinus Officinalis L.) ve Lipozomik Biberiye Ekstresinin Prediyabetli Bireylerde Etkisinin Lipidomik Yaklaşımla İncelenmesi" isimli çalışmanız için aşağıda verilen değişiklikler uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

- Çalışma başlığının 'Yoğurtla Birlikte Tüketilen Biberiye (Rosmarinus Officinalis L.) ve Lipozomal Biberiye Ekstresinin Prediyabetli Bireylerde Etkisinin Lipidomik Yaklaşımla İncelenmesi' olarak değiştirilmesi.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys linkinden E230EFB7X7 kodu ile dogrulayabilirsiniz.

Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi (Ana Yerleşke Rektörlük)
Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No: 19, Kavacık Kavşağı, 34810 Beykoz,İstanbul
T: 444 85 44 F: 0212 531 75 55
E-Posta: bilgi@medipol.edu.tr İnternet Adresi: www.medipol.edu.tr
Kep Adresi: medipoluniversitesi@hs03.kep.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin: Esra KAN
Tel: 5461 **E-Posta**: etik.kurul@medipol.edu.tr

T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü

Sayı : E-15916306-604.99
Konu : Meşkure PAK'ın Doktora İzni Hk.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜNE

İlgi : 18/03/2022 tarihli ve 71211201-82281487-770.99-1879 sayılı yazı.

İlgi sayılı yazınız ile Üniversiteniz Sağlık Bilimleri Enstitüsünün Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı öğrencisi Meşkure PAK, Dr. Öğr. Üyesi Ozan Emre EYÜPOĞLU'nun danışmanlığında yürütmekte olduğu **"Yoğurtla Birlikte Tüketilen Biberiye (Rosmarinus Officinalis L.) ve Lipozomik Biberiye Ekstresinin Prediyabetli Bireylerde Etkisinin Lipidomik Yaklaşımla İncelenmesi"** başlıklı çalışmasını, Müdürlüğümüze bağlı kurumda yapma talebi Birimimize iletilmiştir.

Söz konusu araştırma, Müdürlüğümüz Sağlık Hizmetleri Başkanlığı Araştırma, Basılı Yayım, Duyuru İçeriği Değerlendirme Komisyonu **21.04.2022** tarih ve **2022/09** sayılı kararınca uygun görülmüştür.

Çalışmanın bitiminde bir nüshasını elektronik ortamda (CD) halinde Müdürlüğümüze teslim edilmesi gerektiğinin, çalışmada adı geçen Meşkure PAK ve Dr. Öğr. Üyesi Ozan Emre EYÜPOĞLU'na tebliği hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Uz. Dr. Hasan Basri VELİOĞLU
Müdür a.
Başkan

İstanbul Cad. General Kani Elitez Sk. No:8 / 1 Yenimahalle / Bakırköy
Telefon: Faks No:
e-Posta: arzu.sarmusak@saglik.gov.tr İnternet Adresi: www.istanbulsaglik.gov.tr
Bilgi için: Arzu SARMUSAK
SÜREKLİ İŞÇİ
Telefon No: (0 212) 638 33 99